

**Vestibularisschädigungen durch
ototoxisch wirkende Tuberkulostatika**

**(Eine statistische Erfassung otologischer
Untersuchungsbefunde an 1686 Patienten
des Zentralkrankenhauses Gauting der
LVA/Obb.)**

Helmut Müller

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553803_0100

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. H. H. Naumann

Vestibularisschädigungen durch ototoxisch
wirkende Tuberkulostatika

(Eine statistische Erfassung otologischer
Untersuchungsbefunde an 1686 Patienten des
Zentralkrankenhauses GAUTING der LVA/Obb.)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Helmut Müller

aus

Memmingen

Jahr

1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Gastpar

Mitberichterstatter: Medizinaldir. Dr. med. H. Blaha

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.1972



Inhaltsverzeichnis

- A) Zusammenfassung bisher veröffentlichter Ergebnisse über Nebenwirkungen des Streptomycins auf den Vestibular- und Cochlearapparat
- I. Häufigkeit, Verteilung, klinische Zeichen:
1. Art der Vestibularisschädigungen
 2. Weiteres Verhalten der Vestibularisschädigungen
 3. Art der Hörschädigungen
 4. Weiteres Verhalten der Hörschädigungen
 5. Abhängigkeit der Häufigkeit auftretender Vestibularis- und Cochlearischäden von der Tages- und Gesamtdosis ototoxisch wirkender Antibiotika
 6. Empfehlungen zur Therapie mit ototoxisch wirkenden Tuberkulostatika
 7. Abhängigkeit des Auftretens einer Innenohrintoxikation von anderen Faktoren
 8. Versuche, die Ototoxizität herabzusetzen
- II. Histologische und biochemische Veränderungen
1. Histologie und Histochemie des streptomycingeschädigten Innenohres
 2. Zur Frage der selektiv-toxischen Wirkung von Streptomycin und verwandter Aminoglykosidantibiotika am Innenohr
 3. Das pharmakokinetische Verhalten von Streptomycin am Innenohr
 4. Korrelation zwischen klinischen Zeichen und histologischen Befunden am Innenohr des mit Streptomycin behandelten Menschen

III. Histopathologie des lärmgeschädigten Innenohres

B) Eigene Ergebnisse.

Vestibularisschädigungen bei Therapie mit ototoxisch wirkenden Tuberkulostatika

1. Beziehungen zwischen der Gesamtdosis einer ototoxisch wirkenden Tuberkulose-Therapie und dem Alter der Patienten im Hinblick auf die Häufigkeit aufgetretener Vestibularisschädigungen
2. Der Einfluß von Vitamin B₆ auf die Häufigkeit von Vestibularisschädigungen während einer Therapie mit ototoxisch wirkenden Mitteln
3. Zusammenfassung und Diskussion

- A) Zusammenfassung bisher veröffentlichter
Ergebnisse über Nebenwirkungen des Strep-
tomycins auf den Vestibular- und Cochlear-
apparat.

Nebenwirkungen des Streptomycins auf den Cochlear- und Vestibularapparat

Die zunehmende Quote von Erregerresistenzen gegenüber Breitbandantibiotika lassen die Behandlung mit Streptomycin noch nicht als obsolet erscheinen (10). Damit bleibt aber auch das Problem der neurotoxischen Nebenwirkungen des Streptomycins auf den Cochlear- und Vestibularapparat bestehen. Seit dem Ende der 40er Jahre beschäftigen sich in der Literatur eine große Anzahl von Veröffentlichungen mit diesem Problem. In mehreren Arbeiten wird versucht, eine Relation zwischen Häufigkeit von Vestibular- bzw. Cochlear-Schädigungen und der Streptomycindosierung zu finden.

I. Häufigkeit, Verteilung, klinische Zeichen:

1. Art der Vestibularis-Schädigungen

Über die Art der während oder nach einer Streptomycintherapie zu beobachtenden Vestibularis-Schädigungen schreibt GRAF (25): Die calorische Erregbarkeit nimmt meist beiderseits gleichmäßig ab. Die Intensität der subjektiven Beschwerden vestibularisgeschädigter Patienten ist nicht abhängig von der Streptomycin-Dosis. Bekanntlich klagen die Betroffenen nicht über spontanen Dreh- und Lageschwindel; in der Ruhelage sind sie beschwerdefrei. Aber nach Bewegungen wie Kopfdrehen, Aufrichten, Aufstehen, stel-

len sich unangenehme Störungen des Gleichgewichtes ein, was von den Patienten meist als Schwindel bezeichnet wird, und umso stärker empfunden wird, je brüsker die Bewegungen ausgeführt werden. Spontan - Nystagmus kann vorkommen oder fehlen, seine Anwesenheit und sein Grad stimmen nicht überein mit der Stärke des Schwindelgefühles. Bei Kopfschütteln ist meist kein Spontan-Nystagmus nachweisbar, auch beim Aufsetzen fehlt er meist, obwohl die Patienten über Schwindel klagen.

RUEDI findet (64), daß der Reiznystagmus nach toxischer Streptomycineinwirkung vermindert ist, bzw. nicht mehr vorhanden ist. Es besteht Gangunsicherheit, Zeichen der vestibulären Erregung sind schließlich von der Peripherie nicht mehr auslösbar.

BENITZ (32) spricht von Vestibularisschäden, die sich als calorische Untererregbarkeit äußern.

GLORIG (20), der bei einer Gruppe von 150 Patienten, die unter Dihydrostreptomycintherapie standen, die calorische Vestibulariserregbarkeit nicht geprüft hatte, achtet nur auf grobe Vestibularisstörungen, worunter er Drehschwindelgefühl, Erbrechen und Fallneigung versteht.

Dagegen stellt ZANZUCCHI (75) bei experimentellen Labyrinthreizungen drei verschiedene Stufen fest: 1. normale Reaktion, 2. eine Untererregbarkeit und 3. eine Unerregbarkeit. Er bemerkt, daß sich eine Untererregbarkeit öfters erst später, im 3.-4. Monat, einstellt, wenn die Schwindelerscheinungen schon vorbei waren.

Auch ROSSBERG (61) findet bei Vestibularisprüfungen ein unterschiedliches Verhalten: zunächst eine höhe-

re Erregbarkeit, bei anderen allmähliches Absinken, bei wenigen sehr baldiges Erlöschen der Erregbarkeit nach Beeinflussung durch Streptomycinpräparate.

Wenn bei Vestibularis-Symptomen die calorische Erregbarkeit nicht herabgesetzt wird, sondern eher eine Übererregbarkeit besteht, so glaubt PAGLIARINI (56), daß es sich dabei wohl um allergische Reaktionen des Vestibularis handelt, zumal er beobachten konnte, daß den Schwindelerscheinungen urticarielle Exantheme vorausgegangen waren.

EIVAZOV (12) findet bei Streptomycin-Behandelten, die an Störungen im Vestibulum litten, nicht nur funktionelle, sondern auch organische Schädigungen.

JIMÉNEZ (31), VOGELSANGER (71), GLORIG (21) und NILSSON (53) weisen jedoch darauf hin, daß Vestibularis-Schädigungen weniger schwerwiegend sind, als die Schädigungen des Cochlear-Apparates. Die Schäden des Nervus vestibularis können durch die Aktion peripherer Rezeptoren und die Kontrolle des Auges zumindest teilweise ausgeglichen werden, nicht aber der Verlust des Hörorgans.

2. Weiteres Verhalten der Vestibularis-Schädigungen

Wie sich die durch toxische Streptomycineinwirkung entstandenen Vestibularisstörungen weiter verhalten, darüber finden sich in der Literatur verschiedene Angaben:

BARR (2) weist darauf hin, daß Vestibularisstörungen manchmal noch einige Wochen nach Beendigung der Streptomycin-Therapie persistieren können.

TEUBNER (70) beobachtete, daß nach Absetzen der Strep-

tomycin-Therapie eine Besserung des Nystagmus, der Koordinationsstörungen und der subjektiven Beschwerden eintritt.

ZANZUCCHI (75) stellt hingegen fest, daß ein nach 25 - 45 g Streptomycin (0,75 - 1 g/Tag) aufgetretener Bewegungsschwindel gewöhnlich rasch abklang, auch wenn das Mittel weiter gegeben wurde.

RUEDI (64) und BARR (2) finden, daß die durch Streptomycin verursachten Vestibularisstörungen im allgemeinen von Kindern schnell kompensiert werden, daß jedoch mit zunehmendem Alter ernstere Störungen zurückbleiben.

RUEDI und LINDEN (64,42) halten einen einmal eingetretenen Verlust der rotatorischen und calorischen Erregbarkeit für definitiv. Die Patienten klagten dann weiter über Schwindel und Gleichgewichtsstörungen. Jedenfalls - so LINDEN (41) - sei bei Patienten mit calorischer Unerregbarkeit nach einem Jahr in keinem Fall eine Wiederkehr der Erregbarkeit festgestellt worden.

Dagegen meint GRAF (25), die calorische Erregbarkeit könne bei hoher Dosierung und erloschener Vestibularisfunktion ausnahmsweise nach Wochen und Monaten wiederkehren.

Auch berichtet GUILLON (27), daß 12 - 15 Monate nach Beendigung der Streptomycinbehandlung, die zu vollständigem Funktionsausfall des Vestibularis geführt hatte, 3 von 4 Patienten wieder annähernd normale calorische Erregbarkeit beiderseits aufwiesen. Dagegen sei der 4. Patient noch 2 Jahre nach Abschluß der Streptomycin-Behandlung calorisch und rotatorisch unerregbar. Die Einzeldosis betrug 2 g/Tag i.m. bis

zur Gesamtdosis von 40 g Streptomycin.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam HECK (28). Subjektive und objektive, durch calorische Unerregbarkeit nachweisbare Vestibularisstörungen verschwanden innerhalb einiger Monate nach Beendigung der Streptomycin-Medikation restlos. Ihre Reversibilität sei aus dem primitiveren, phylogenetisch älteren und somit widerstandsfähigeren Mechanismus erklärbar, wo hingegen dem dezentieren und subtileren Mechanismus des Gehörorgans ein solches Rückbildungsvermögen nicht zukomme.

3. Art der Hörschädigungen

Über die Art der Cochlearisschäden, die bei Streptomycinbehandlung entstehen können, berichtet JATHO (30): Hörschäden lassen sich einteilen in

1. latenten Hörverlust mit normalem Sprachgehör
2. manifeste Hörstörungen.

Der latente Hörverlust spielt sich hauptsächlich im oberen Frequenzbereich ab und ist wegen seiner Geringfügigkeit nur audiometrisch nachzuweisen. Anhand von Audiogrammen wird gezeigt, daß der Hörverlust im Frühstadium bei 2000 - 3000 Hz beginnt und trotz normalen Sprachgehörs bei 10 000 Hz bis zu 70 dB betragen kann. Bei Fortsetzung der Streptomycinbehandlung resultiert ein Hörverlust auch im mittleren und unteren Tonbereich und damit eine manifeste Hörschädigung. Im Gegensatz zur Vestibularisstörung läßt sich der Zeitpunkt des Eintretens einer Hörstörung nicht voraussagen. Während ein kompletter Vestibularisausfall langsam entsteht, entwickelt sich eine Schwer-

hörigkeit oder Ertaubung in verhältnismäßig kurzer Zeit.

ERLAD (15) sagt über die Hörschäden, die er bei klinischen Untersuchungen über Cochleartoxikose durch Viomycin und Kanamycin während der tuberkulostatischen Therapie beobachten konnte: Die ersten Zeichen der Hörstörung bei Intoxikation entsprechen ganz dem Bild einer Lärmschädigung.

4. Weiteres Verhalten der Hörschädigungen

Über das Auftreten von Hörstörungen noch nach dem Absetzen des ototoxischen Medikamentes und über die Häufigkeit der späteren Erholung gehen die Berichte auseinander (31).

So berichtet VOGELSANGER (71) beim Vergleich der Intensität der toxischen Nebenwirkungen der beiden Pantothenate - Streptothemat und Dihydrostreptothemat -, daß bei Dihydrostreptothemat eine abrupte, oft progrediente - auch nach dem Absetzen des Mittels - nicht mehr reversible Störung des Hörvermögens zu beobachten war.

Nach HECK (28) wurden Cochlearisstörungen stets erst einige Monate nach Abschluß der Kur mit Dihydrostreptomycin manifest, zeigten progressiven Charakter und waren irreversibel.

Ähnlich machten sich nach GLORIG (20) bei 12 von 14 Fällen die Hörstörungen erst 1 - 5 Monate nach der Beendigung der Dihydrostreptomycinbehandlung bemerkbar. Dabei waren bei 13 Fällen das Umgangssprachgehör gestört, nur in einem Fall wurde die Hörstörung erst bei

LINDEN (42) führte bei 93 Patienten während und nach einer Streptomycinbehandlung Audiogramme und calorische Prüfungen durch. 53 Patienten erhielten 4 Monate lang 2 g Streptomycin täglich. Von ihnen klagten 79 % (42 von 53) über subjektive Schwindelerscheinungen, 47 % (25 von 53) zeigten eine objektive Herabsetzung oder einen Ausfall der Vestibularisfunktion. 40 Patienten standen 4 Monate unter Streptomycinthherapie mit Tagesdosen von 1 g. Von diesen hatten 45 % (18 von 40) subjektive Schwindelerscheinungen und 32 % (13 von 40) objektiv nachweisbare Vestibularisstörungen.

THIELEMANN (19) betrachtet die Tagesdosis, nicht die Gesamtdosis als ausschlaggebend für die bei der Streptomycinthherapie auftretenden otologischen Schäden. Nach seinen Empfehlungen soll die Tagesdosis nicht größer als 2 g sein; er bemerkt jedoch, daß es auch nach einer Gesamtdosis von 8 g Streptomycin schon zu Vestibularisausfällen kommen kann.

LINDEN (41) hält 0,5 g Streptomycin pro Tag für die toxische Minimaldosis - nachdem er bei nur 2 von 66 Patienten eine Störung der calorischen Erregbarkeit nachweisen konnte - zumal der therapeutische Effekt einer solchen Tagesdosis als ausreichend angesehen werden kann.

Nach BENITZ (32) liegt die toxische Minimaldosis bei Tagesdosen von 1 - 2 g (= 15 - 30 mg/kg Körpergewicht) Streptothienat bzw. Dihydrstreptothienat, nachdem er bei nur 4 von 229 Patienten (nicht ganz 2 % !) Vestibularisschäden festgestellt hatte, obwohl alle eine Gesamtdosis von 100 - 150 g erhalten hatten. Ein völliger Verlust der Vestibularisfunktion konnte dabei nicht festgestellt werden.

hörigkeit oder Ertaubung in verhältnismäßig kurzer Zeit.

ERLAD (15) sagt über die Hörschäden, die er bei klinischen Untersuchungen über Cochleartoxikose durch Viomycin und Kanamycin während der tuberkulostatischen Therapie beobachten konnte: Die ersten Zeichen der Hörstörung bei Intoxikation entsprechen ganz dem Bild einer Lärmschädigung.

4. Weiteres Verhalten der Hörschädigungen

Über das Auftreten von Hörstörungen noch nach dem Absetzen des ototoxischen Medikamentes und über die Häufigkeit der späteren Erholung gehen die Berichte auseinander (31).

So berichtet VOGELSANGER (71) beim Vergleich der Intensität der toxischen Nebenwirkungen der beiden Pantothenate - Streptothemat und Dihydrostreptothemat -, daß bei Dihydrostreptothemat eine abrupte, oft progrediente - auch nach dem Absetzen des Mittels - nicht mehr reversible Störung des Hörvermögens zu beobachten war.

Nach HECK (28) wurden Cochlearisstörungen stets erst einige Monate nach Abschluß der Kur mit Dihydrostreptomycin manifest, zeigten progressiven Charakter und waren irreversibel.

Ähnlich machten sich nach GLORIG (20) bei 12 von 14 Fällen die Hörstörungen erst 1 - 5 Monate nach der Beendigung der Dihydrostreptomycinbehandlung bemerkbar. Dabei waren bei 13 Fällen das Umgangssprachgehör gestört, nur in einem Fall wurde die Hörstörung erst bei

LINDEN (42) führte bei 93 Patienten während und nach einer Streptomycinbehandlung Audiogramme und calorische Prüfungen durch. 53 Patienten erhielten 4 Monate lang 2 g Streptomycin täglich. Von ihnen klagten 79 % (42 von 53) über subjektive Schwindelerscheinungen, 47 % (25 von 53) zeigten eine objektive Herabsetzung oder einen Ausfall der Vestibularisfunktion. 40 Patienten standen 4 Monate unter Streptomycinthherapie mit Tagesdosen von 1 g. Von diesen hatten 45 % (18 von 40) subjektive Schwindelerscheinungen und 32 % (13 von 40) objektiv nachweisbare Vestibularisstörungen.

THIELEMANN (19) betrachtet die Tagesdosis, nicht die Gesamtdosis als ausschlaggebend für die bei der Streptomycinthherapie auftretenden otologischen Schäden. Nach seinen Empfehlungen soll die Tagesdosis nicht größer als 2 g sein; er bemerkt jedoch, daß es auch nach einer Gesamtdosis von 8 g Streptomycin schon zu Vestibularisausfällen kommen kann.

LINDEN (41) hält 0,5 g Streptomycin pro Tag für die toxische Minimaldosis - nachdem er bei nur 2 von 66 Patienten eine Störung der calorischen Erregbarkeit nachweisen konnte - zumal der therapeutische Effekt einer solchen Tagesdosis als ausreichend angesehen werden kann.

Nach BENITZ (32) liegt die toxische Minimaldosis bei Tagesdosen von 1 - 2 g (= 15 - 30 mg/kg Körpergewicht) Streptothienat bzw. Dihydrastreptothienat, nachdem er bei nur 4 von 229 Patienten (nicht ganz 2 % !) Vestibularisschäden festgestellt hatte, obwohl alle eine Gesamtdosis von 100 - 150 g erhalten hatten. Ein völliger Verlust der Vestibularisfunktion konnte dabei nicht festgestellt werden.

Nach VOGELSANGER (71) treten bei höchstens 1 g/Tag Streptomycin und insgesamt weniger als 10 g normalerweise keine Schädigungen auf, während nach CAWTHORNE (9) toxische Symptome einer Streptomycintoxizität auf den Nervus statoakustikus nicht auftreten, solange die tägliche Dosierung nicht 0,5 g überschreitet.

Zusammenfassend kann man daher mit DECHER (10) übereinstimmen, daß die Frage der toxischen Minimaldosis noch nicht geklärt ist. Die toxischen Minimaldosen für die Streptomycine schwanken in der Literatur zwischen 0,5 g und 2 g pro Tag: 0,5 g/Tag (9,41) 0,1 - 1 g pro Tag (2), 1 g pro Tag (25,64,71), 1 - 2 g pro Tag (32) und nicht größer als 2 g/Tag (19).

Wird unter Berücksichtigung dieser angegebenen Minimaldosen pro Tag die Betonung auf die Gesamtdosis gelegt, so weichen die hierfür zitierten Werte noch stärker auseinander. Es werden als noch relativ ungefährlich für den statoakustischen Apparat angesehen: weniger als 10 g Streptomycin (71), 17 g (10), 22 g (56), 20 - 40 g (17), 60 g (2) und gar 100 - 150 g (32) Gesamtdosis.

Was die Dosisabhängigkeit der schädigenden Wirkung einer Streptomycintherapie auf den Cochlearapparat betrifft, die ja, da nicht kompensierbar, gefährlicher ist, findet sich in der Literatur folgendes:

REMPY (60) fand während einer Streptomycintherapie mit 0,75 - 1 g/Tag über längere Zeit hinweg bei 9 von 125 Patienten (= 72%) Hörverluste.

Eine ähnliche Prozentzahl an Hörverschlechterungen,

nämlich 7,8 % (96 von 1231 Patienten) ergab sich bei Untersuchungen von FABIAN (18).

PRAZIĆ (58) stellt in 9 % von 553 Kindern im Alter von 3 - 15 Jahren unter Streptomycintherapie reine Gehörschädigungen fest, während bei 21 % eine Schädigung des vestibulären Apparates mitbestand und bei 35,5 % eine reine Vestibularisschädigung vorlag.

Veröffentlichungen, die Vergleiche der verschiedenen ototoxisch wirkenden Antibiotika, die bei Tuberkulose angewendet werden, beinhalten, zeigen folgendes Bild:

LUMSDEN (44): Während bei Behandlungen mit Streptomycin 12 von 20 (= 60 %) Vestibularisstörungen zeigten, keiner jedoch eine Cochlearisstörung, zeigten bei Behandlung mit Streptomycin und Dihydrostreptomycin 5 von 20 (= 25 %) Vestibularisstörungen und 3 von 20 (= 15 %) Cochlearisstörungen geringen Grades.

HECK (28): Bei einer Therapie von 1 g Dihydrostreptomycin pro Tag bis zu einer Gesamtmenge von 120 g traten Hörverluste von 20 bis 40 dB in 5 von 34 Fällen (= 14,7 %) auf, während eine Vestibularisstörung in 2 von 34 Fällen (= 6 %) zu beobachten war. Bei gleichdosierter Streptomycintherapie waren nach 120 g Streptomycin in 6 von 34 Fällen (= 18 %) Vestibularisstörungen zu finden.

JIMENEZ (31) und NILSSON (53) berichten übereinstimmend, daß bei Streptomycinbehandlung mehr Vestibularisschäden auftreten als Cochlearisschäden, daß bei Dihydrostreptomycinbehandlung die Verhältnisse

umgekehrt liegen. Dazu gibt JIMENEZ folgende Prozentzahlen an:

Streptomycin:	30 % Vestibularisschäden, 10 % Cochlearisschäden
Dihydrostreptomycin:	10 % Vestibularisschäden, 30 % Cochlearisschäden.

Ähnlich äußert sich VOGELSANGER (71): Nach Dihydrostreptomycin kommt es zur abrupten, oft progredienten (auch nach Absetzen des Mittels) und nicht mehr reversiblen Störungen des Hörvermögens; dagegen kommt es nach Streptomycin zu Untererregbarkeit des Labyrinths, die jedoch kompensierbar ist.

LIDEN (39) findet bei einer Dosierung von 2 - 3 mal 1 g Dihydrostreptomycin pro Woche nach Gesamtdosen von 20 - 60 g in 11 von 71 Fällen (= 15 %) eine audiometrisch nachweisbare Herabsetzung des Gehörs im höheren Frequenzbereich, in 1 von 71 Fällen (= 1,4 %) eine klinisch leichte Gehörminderung. Dagegen findet er bei gleicher Dosierung, jedoch mit Streptomycin, nur in 5 von 48 Fällen (= 10 %) eine subklinische Herabsetzung des Gehörs in höheren Frequenzen; allerdings auch in 1 von 48 Fällen (= 2 %) klinisch leichte Gehörminderung.

GLORIG (20) beobachtete Patienten, die nur mit Dihydrostreptomycin behandelt wurden, ohne sie mit Streptomycin-Behandelten zu vergleichen. Bei einer Tagesdosis von 3 g Dihydrostreptomycin zeigten nach 120 g Gesamtdosis 8 von 61 Patienten (= 13 %) Hörstörungen, 18 von diesen 61 (= 29 %) Vestibularisstörungen. Bei einer Tagesdosis von 2 g Dihydrostreptomycin zeigten nach 80 - 120 g Gesamtmenge 5 von 32 (= 15,6 %) Hörstörungen und 3 von 32 (= 9 %) Vestibularisstörungen und schließlich bei 1 g/Tag und 40 - 72 g Gesamtdosis zeigte 1 von 6 (= 16 %)

Hörstörungen und 2 von 6 (= 33 %) Vestibularisstörungen. Es scheint, daß die toxische Minimaldosis für Dihydrostreptomycin unter einer Tagesdosis von 1 g liegt, da die prozentual aufgetretenen Schädigungen mit 1 g pro Tag sich nicht signifikant von denen mit 3 g pro Tag unterscheiden. Von 150 Patienten, die 2 - 3 g Dihydrostreptomycin pro Tag über 5 - 6 Monate erhalten haben, fand GLORIG (20) Hörschädigungen in 47 von 150 Fällen (= 31 %), bei denen die Hörverluste größer als 30 dB waren. Calorische Vestibulariserregungen wurden nicht durchgeführt, doch wurden von den Patienten auch keine groben Vestibularisstörungen wie Drehschwindel, Erbrechen, Fallneigung und ähnliches angegeben.

ERLAD (15) führte Untersuchungen an Patienten durch, die mit Viomycin behandelt wurden und fand, daß 27 von 152 Untersuchten (= 17,7 %) Hörverschlechterungen um mehr als 15 dB aufwiesen, jedoch in keinem Fall Vestibularisschäden.

Als extreme Befunde seien noch erwähnt:

BENITZ (32) findet Cochlearisschäden nach Dihydrostreptomycintherapie, jedoch erst bei einer Gesamtdosis über 200 g (1-2 g pro Tag = 15 - 30 mg pro kg Körpergewicht).

Dagegen berichtet STAUDT (68) von einem Fall, bei dem schon nach 1,5 g Streptothienat eine zeitweilige Gleichgewichtsstörung und eine leichte bis mittelgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit beobachtet werden konnte.

LEROY (38) kommt anhand audiometrischer Untersuchungen an 120 Patienten die unter Dihydrostreptothienat-Thera-

pie standen, zu folgenden Ergebnissen:

- a) die toxische Wirkung auf das Innenohr ist weniger ausgeprägt und tritt erst bei sehr viel höheren Dosen auf als bei Dihydrostreptomycin,
- b) bei bereits manifesten Innenohrschäden kann es durch die Verabreichung von Dihydrostreptothienat nicht nur nicht zu einer Verschlechterung, sondern gelegentlich sogar zu einer Besserung der audiometrischen Ergebnisse kommen.

Es darf mit JATHO (30) zusammengefaßt werden: Das Auftreten der zahlenmäßig (im Vergleich zu Vestibularisschäden) geringen Hörstörungen ist bei dem in Anlehnung an FANCONI benutzten Dosierungsschema unberechenbar und wird wahrscheinlich auch von individuellen Faktoren bestimmt. Unter Berücksichtigung des Körpergewichtes des Patienten, seines Alters, Art und Schwere seiner Erkrankung, der Empfindlichkeit der vorliegenden Keimart lassen sich folgende Richtlinien für die Dosierung einer Therapie mit Streptomycinen aufstellen (73):

	durchschnittl. Tagesdosis	Tagesdosis in mg/kg Körper- gewicht	Dosierungs- intervall in Stunden
Maximal	2 - 2,5 g	30 - 35	6 - 8
Optimal	1 - 1,5 g	14 - 20	8 - 12
Minimal	0,5 g	8	(12) 24

6. Empfehlungen zur Therapie mit ototoxisch wirkenden Tuberkulostatika

Von zahlreichen Empfehlungen, die eine Innenohr - toxikation durch Streptomycine verhindern oder

mildern sollen, seien hier einige aufgeführt.

So rät THIELEMANN (19) bei Beginn eines Spontannystagmus sofort Streptomycin abzusetzen, nach 8 - 10 Tagen könne man wieder unbeschadet größere Mengen geben. Ebenso soll der Otologe nach JATHO (30) - zur Unterbrechung der Streptomycinkur raten, bevor eine Hörstörung manifest wird, bevor also auch ein Hörverlust im Bereich des Sprachgehörs aufgetreten ist. Daher ist eine laufende audiometrische Kontrolle des Gehörs während der Streptomycingabe etwa nach jeweils 10 g erforderlich (18). Die audiometrische Prüfung gilt als objektive Methode zur Früherkennung der Funktionsstörung (12). Nach Absetzen der Streptomycintherapie kommt es zu Besserung des Nystagmus, der Koordinationsstörung und der subjektiven Beschwerden (70).

Bei der Suche nach der toxischen Minimaldosis weist LINDEN (41) darauf hin, daß der therapeutische Effekt der Streptomycintherapie bei Tagesdosen von nur 0,5 g - weder bei Kehlkopf-tbc, noch bei Lungen-tbc - im ganzen nicht schlechter sei, als der höherer Dosen, wie zahlreiche Tuberculose-Spezialisten versichert hätten. Allerdings trete die Wirkung nicht so schlagartig ein, wie bei höheren Dosen, dafür wisse man aber, daß neurotoxische Nebenwirkungen weitgehend vermieden werden.

Im übrigen wird die Forderung erhoben (57), Streptomycin ausschließlich bei der Tuberkulose anzuwenden und besonders aus der Kinderklinik Streptomycin-Kombinationspräparate zu -

gunsten anderer Antibiotika zu verbannen.

Es ist weiter bekannt, daß Streptomycin den Nervus vestibularis stärker schädigt, als den Nervus cochlearis (31, 53). Bei Dihydrostreptomycin liegen die Verhältnisse umgekehrt. Da schäden des Nervus vestibularis durch die Aktion peripherer Rezeptoren und die Kontrolle des Auges zumindest teilweise ausgeglichen werden können, nicht aber der Verlust des Hörvermögens, wird empfohlen, die Anwendung von Dihydrostreptomycin auf die seltenen Fälle einer Streptomycin-Resistenz, oder Streptomycinallergie zu beschränken.

Dabei sei noch darauf hingewiesen, daß - bei voller klinischer Wirksamkeit - Dihydrostreptothienat (38) weniger Schädigungen des Hörorgans hervorruft, als die bisher gebräuchlichen Präparate.

Als ultima ratio empfiehlt RAUCH (68) bei Innenohrtoxikation durch streptomycineshaltige Präparate einen Perilymph austausch.

7. Abhängigkeit des Auftretens einer Innenohrintoxikation von anderen Faktoren

Die toxischen Nebenwirkungen bei der Streptomycine-therapie sind annähernd proportional den angewandten Mengen, sowohl in Bezug auf Hörstörungen, als auch auf die Gleichgewichtsstörungen (17). Jedoch wird in der Literatur darauf hingewiesen, daß nicht nur die Tagesdosis bzw. die Gesamtdosis ausschlaggebend für die Häufigkeit der Störungen ist, sondern auch andere Faktoren.

So muß bei wiederholten Streptomycinkuren meist mit

rascherem Auftreten von neurotoxischen Erscheinungen gerechnet werden (25). DECHER (10) fordert deshalb, daß otoneurologische Untersuchungen spätestens nach einer Gesamtdosis von 17 g Streptomycin durchgeführt werden sollen und hält diese Maßnahmen bei Streptomycin vorbehandelten Patienten für besonders wichtig. Eine gute Verträglichkeit des Streptomycins ist vor allem von einer normalen Nieren- und Ausscheidungsfunktion abhängig (10, 24, 71), deren Kontrolle daher bei Streptomycinbehandlung sehr wichtig erscheint (2). Durch eine vorliegende Nierenschädigung wird die toxische Minimaldosis stark herabgesetzt (10). Eine renale Insuffizienz, die sich durch hohe Streptomycinkonzentrationen im Blut nachweisen läßt, erfordert das Absetzen der Droge (9).

Auch das Alter ist einer der Faktoren, der bei der Häufigkeit der auftretenden Nebenwirkungen bei Streptomycintherapie eine Rolle spielt. So sind nach GRAF (24) Kinder unter 10 Jahren weniger empfindlich als ältere Patienten. Bei jungen Patienten klingt das einmal entstandene Schwindelgefühl im Verlauf von Wochen ab, im mittleren Alter nach Monaten allmählich, ohne jedoch ganz zu verschwinden (2, 64).

ERLAD (15) und GRAF (24) betonen, daß hinsichtlich der individuellen Empfindlichkeit außerordentliche Schwankungen bestehen. PODVINEC (57) mißt einem familiären disponierenden Faktor große Bedeutung zu, wobei an eine Steuerung des Metabolismus der Elektrolyte zu denken ist.

Da eine ototoxische Wirkung nur bei manchen Personen auftritt, und die nach Streptomycin auftretenden Gehörschädigungen nicht im direkten Verhältnis zur

applizierten Dosis des Antibiotikums steht, haben SAGALOVICH und KRASNOV (65) experimentell geprüft, ob das Auftreten von Taubheit nach Streptomycin mit einer veränderten Reaktionslage des Organismus während der Behandlung in Zusammenhang steht. In Tierversuchen haben sie die Veränderung der immunologischen Reaktionsfähigkeit an Kaninchen und Meerschweinchen durch Injektion von Pferdeserum erzielt. Die Hörfähigkeit dieser Tiere wurde aufgrund der Registrierung der mikrophonischen Potentiale der Schnecke bestimmt. Den durch Pferdeserum sensibilisierten Tieren wurde Streptomycin in toxischen Gaben eingespritzt (400 000 E pro kg). Es wurde festgestellt, daß allein die Sensibilisierung mit Eiweiß die Empfindlichkeit des Innenohres auf Ultratöne vergrößert. Streptomycin in toxischen Gaben, i.m. verabreicht, verursachte eine Erniedrigung der Potentiale der Schnecke im Bereich der angewandten Frequenzen (250 - 20 000 Hz). Die Verminderung der Potentiale als Folge der Intoxikation mit Streptomycin bei sensibilisierten Tieren ist schneller, als die Erniedrigung der Potentiale bei nicht sensibilisierten Tieren. Die Erniedrigung der Potentiale steht im Zusammenhang mit dem Grad der Sensibilisierung.

8. Versuche, die Ototoxizität herabzusetzen

Zu der Frage, wie man die Ototoxizität des Streptomycins herabsetzen könnte, veröffentlichten ALAJMO und andere (1) ihre experimentellen Versuche einer Behandlung mit Streptomycin und Vit. B₁₂ bei

100 Meerschweinchen. Nachdem sich dabei sowohl die präventive als auch die curative Wirkung des Vit. B₁₂ bei Streptomycinschäden praktisch als null erwiesen hat, folgern die Verff.:

1. Die Toxizität des Streptomycins, zumindest beim Meerschweinchen, ist geringer als bisher vermutet,
2. wenn sie überhaupt (anscheinend nur bei spezifisch sensiblen Tieren) auftritt, dann nur nach einer relativ kurzen Zeit von 20 - 40 Tagen, später nicht mehr.
3. Die individuell so verschiedene Streptomycintoxizität bringt die Gefahr einer falschen Beurteilung des Wertes einer Schutzwirkung von Medikamenten mit sich. Nur eine genügende Zahl von Kontrolltieren kann vor Irrtümern bewahren.

MAKISE (46) berichtet von Untersuchungen des Hörvermögens von Patienten, die bis zu 30 g Dihydrostreptomycin erhalten hatten und einer Kontrollgruppe, die außerdem täglich 20 mg Vit. B₁ zusätzlich erhielt. Bei der ersten Gruppe fanden sich in mehreren Fällen nach der Behandlung subjektive, bleibende Hörverschlechterungen und Störungen in den hohen Frequenzen bei der audiometrischen Untersuchung. In der Kontrollgruppe fand sich lediglich einmal eine leichte Hörabnahme im Audiogramm. Man schloß daraus, daß die gleichzeitige Gabe von Streptomycin und Vit. B₁ eine Streptomycin-Schwerhörigkeit verhindern könne.

Weiter wurde in Versuchen an Hunden Gaben von Dihydrostreptomycin in verschiedener Dosierung mit und ohne gleichzeitige Verabfolgung von Vit. B₁ gegeben (47). Man kam zum Schluß, daß die eindeutig nachweisbare Hörschädigung durch Dihydrostreptomycin und gleich-

zeitige Gaben von Vit. B₁ verhindert werden kann.

OZAKI (55) berichtet: Bei 10 von 29 Patienten, die wegen einer Lungen-tbc mit Dihydrostreptomycin oder kombiniert mit Streptomycin behandelt waren, trat eine Innenohrschwerhörigkeit nach verhältnismäßig kleinen Dosen (2 - 10 g) auf; es mußte also eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Streptomycin vorliegen. Der Verfasser empfiehlt eine Behandlung mit Vit. B₁ (täglich 100 mg), die aber beim Einsetzen der ersten Hörschäden beginnen muß. Es wird an Audiogrammen eine gute Hörbesserung nach Vit. B₁-Therapie gezeigt. Wenn bei 10 täglichen Audiogrammkontrollen überhaupt eine Besserung auftritt, sollte die Therapie bis zur vollständigen Heilung 1/2 Jahr lang fortgesetzt werden. Vit. B₁ wird auch zur Prophylaxe von Hörschäden empfohlen.

Über seine Erfahrungen aufgrund von Tierversuchen zur Herabsetzung der Ototoxizität von Streptomycin berichtet HOLZ (29): Meerschweinchen erhielten Streptomycin (10 mal 250 mg/kg) mit und ohne Zugabe von Ozothin. Am 11. Tag wurden Summenaktionspotentiale aufgezeichnet. Die Versuche wurden durch eine histologische Untersuchung der Schnecken abgeschlossen. Die Ergebnisse zeigen, daß die Ototoxizität des Streptomycins durch Ozothin fast vollständig aufgehoben werden kann. Eine Einschränkung der bakterio- statischen Wirkung des Streptomycins unter gleichzeitiger Einwirkung von Ozothin war nicht nachweisbar.

CODA (7) weist an Meerschweinchen durch Konzentrationsbestimmungen in der Perilymphe und im Serum nach, daß die Schutzwirkung des Ozothins nicht von Unterschieden in der lokalen oder allgemeinen Kon-

zentration des Streptomycins abhängig ist.

VON WESTERNHAGEN (74) untersuchte den Wirkungsmechanismus des Ozothins. Nachdem die fermenthemmende Wirkung des Streptomycins auf das Innenohr nachgewiesen war, wird histochemisch der Einfluß von Ozothin auf die Ototoxizität des Streptomycins an Meerschweinchen untersucht. Von den untersuchten Fermenten blieb nur die alkalische Phosphatase praktisch unbeeinflusst, während unspezifische Esterasen, β -Galaktosidase, β -Glukuronidase deutlich schwächer in den Strukturen des Innenohres nachweisbar waren. Cochlear und Vestibularorgan waren gleichsinnig betroffen. Eine sichere Schutzwirkung des Ozothins, besonders gegenüber den Strukturen der Cochlea, ließ sich jedoch im Vergleich zu nur mit Streptomycin behandelten Tieren nicht nachweisen.

MADONIA und CONTICELLO (45) versuchen die Ototoxizität des Dihydrostreptomycins durch einen Citrobioflavonoid-Komplex herabzusetzen. Aufgrund ihrer Versuchsergebnisse an Meerschweinchen stellen die Verfasser fest, daß bei den mit dem Citrobioflavonoid-Komplex behandelten Tieren die Dihydrostreptomycin-Schädigung geringer ist, als bei der Kontrollgruppe. Sie erklären diesen Effekt mit seiner Wirkung auf die Kapillaren und den Nucleoproteid-Metabolismus der Ganglienzelle.

II. Histologische und biochemische Veränderungen

1. Histologie und Histochemie des streptomycin- geschädigten Innenohres

Während man früher annahm, daß die Ototoxizität des Streptomycins, namentlich des Streptomycinsulfates, auf einer schädigenden Wirkung des zentralen Nervensystems und zwar des Nucleus ventralis Nervi VIII. beruht, (64), konnten zuerst CAUSSE (8) und BERG (6) im Jahre 1949 anhand histologischer Untersuchungen von streptomycinvergifteten Katzen- bzw. Mäusepräparaten zeigen, daß pathologische Veränderungen in erster Linie an den peripheren Sinnesendstellen im Innenohr auftreten. Dem klinischen Befund einer Unerregbarkeit der Labyrinth entsprachen im histologischen Schnitt des häutigen Labyrinths ein Fehlen der Cilien am Sinnesepithel der Cristae und Maculae, sowie Veränderungen von Kern und Cytoplasma der Sinneszellen selbst; außerdem wurde auch schon ein Zusammenhang zwischen Grad der Schädigung, Dosis und Einwirkungszeit des ototoxischen Antibiotikums beobachtet. Ein Hörverlust für hohe Töne konnte bei solchen Tieren beobachtet werden, die sehr hohe Dosen Streptomycinsulfat erhalten hatten (bezogen auf einen erwachsenen Menschen mit 70 kg Körpergewicht ca. 900 g in 127 Tagen). Im histologischen Schnitt der Cochlea fanden die Autoren bei solchen Tieren mehr oder weniger vollständiges Verschwinden der Cilien von äußeren und auch inneren Haarzellen, weitgehenden Schwund des Cytoplasmas der Sinneszellen, von denen meist nur noch der Kern übriggeblieben war, vor. Die Stria vascularis war hingegen unverändert.

Diese Befunde konnten bald auch von RUEDI und vielen anderen Autoren bestätigt und präzisiert werden (63,62). RUEDI, FURRER et al. fanden, daß in der Cochlea anfangs nur die äußeren Haarzellen degenerierten, erst später auch die inneren; ferner berichten sie von einer Beteiligung der Stria vascularis (63). H.H. LINDEMANN sah nach intratympanaler Instillation von Streptomycinsulfat im Tierversuch als erste Zeichen degenerativer Veränderungen der Sinneszellen im peripheren Gleichgewichtsorgan Kernschwellungen oder -agglomerationen und Verlagerung von Chromatin an den Kernrand, ferner eine Verklumpung und Auflösung der Zellhaare vor dem Zerfall der Kerne, schließlich vollständigen Zellzerfall. Die Vulnerabilität sei bei den Sinnesepithelien der Crista ampullaris am größten, es folgten die der Macula utriculi, schließlich die der Macula sacculi; die zentralen Abschnitte der genannten Gebiete seien vulnerabler als die peripher gelegenen (40).

Über die Reihenfolge der histologisch faßbaren Veränderungen in der Cochlea nach Streptomycinvergiftung berichten F. OSTYN und J. TYBERGHEIN. Es resultiert eine aufsteigende Degeneration zunächst der äußeren Haarzellen von der Schneckenbasis zur -spitze, wobei zuerst die medial liegenden Zellen betroffen sind und die Zellen vom Typ A (nach der Art der Innervation klassifiziert von SMITH und SJÖSTRAND) eine höhere Empfindlichkeit aufwiesen als die Zellen vom Typ B. Die Degeneration der inneren Haarzellen trete deutlich später auf, oft erst nach Untergang der Tunnelzellen. Die Stria vascularis zeige eine mit den Veränderungen der äußeren Haarzellen parallel ver -

laufende Degeneration, wobei es mitunter den Anschein habe, daß es zuerst zu einer Schädigung der Stria komme (54).

Nach H. ENGSTRÖM und A. KOHONEN sind in der Basalwindung der Schnecke ausschließlich die äußeren Haarzellen zerstört; diese Lokalisation ändert sich in höheren Windungen dahingehend, daß in der Schneckenspitze fast nur die inneren Haarzellen und die innerste Reihe der äußeren Haarzellen bei toxischer Streptomycineinwirkung degenerierten (13).

Die Elektronenoptik erlaubt weiteres Differenzieren:

Als erste Schädigungszeichen sah M. NAGABA Vakuolenbildungen und auch Veränderungen an den Mitochondrien der Haarzellen vom Typ I der Crista und Macula utriculi. " Es folgen Veränderungen an den der Endolymphseite zugewandten Membranen. Später zeigen sich an den oberen Abschnitten der Haarzellen protoplasmatische Ausstülpungen dieser Membranen. In diesem Stadium weisen die Haarzellen vom Typ II noch keine Schädigungen auf. Später sind deutliche Veränderungen auch am Kern der Haarzellen vom Typ I zu erkennen. Im fortgeschrittenen Schädigungsstadium finden sich schwere Zerstörungen im Bereich der Crista des horizontalen Bogenganges, die vor allem die Haarzellen vom Typ I, aber auch die vom Typ II betreffen. Darüber hinaus ist ein großer Teil der Typ I - Haarzellen an der Macula utriculi verschwunden, während sich in der Macula sacculi nur geringfügige pathologische Veränderungen feststellen lassen " (51).

" Sowohl funktionell wie histologisch zeigt sich eine deutlich stärkere Schädigung der vestibulären Sinnesepithelien gegenüber denen des Corti'schen

Organs - bei Vergiftung mit Streptomycinsulfat.
Nervenfasern und -endigungen bleiben unverändert."
(11).

2. Zur Frage der selektiv toxischen Wirkung von Streptomycin und verwandter Aminoglykosid-Antibiotika am Innenohr
-

Die Tatsache der selektiven Schädigung des Innenohres durch Streptomycin und verwandte Aminoglykosid-Antibiotika hat in der Literatur verschiedene Erklärungen gefunden.

H. SPOENDLIN kam in seinen ausführlichen Untersuchungen zur Frage der Ototoxizität von Streptomycin zu folgenden Ergebnissen:

1. " Die primär sichtbaren Schädigungen liegen im Zellkern. Es folgen die Ribosomen und die Ergastoplasammembranen. Veränderungen wie Vakuolisierung des Zytoplasmas und Ausstoßen von Teilen des Zytoplasmas von der Zelloberfläche, sowie Mitochondrienschäden scheinen sekundärer Natur und unspezifisch zu sein. "
2. " Im Labyrinth besteht eine ausgesprochene selektive Anfälligkeit der Typ I - Haarzellen für Streptomycin - Schädigung. Die Nervenfasern und Nervenendigungen sind selbst gegen massivste Intoxikationen resistent. "

Auf Grund mikrobiologischer Studien scheint Streptomycin in der Bakterienzelle zwei Wirkungen zu haben:

1. Störung der ribosomalen Proteinsynthese, wobei die Synthese fehlgeleitet wird, sodaß unbrauchbare Proteine produziert werden.
2. Veränderung der Membranpermeabilität, möglicherweise bereits eine Folge der fehlerhaften Proteinsynthese.

Es gibt an sich keine Anhaltspunkte, einen grundlegend verschiedenen Mechanismus der Streptomycinwirkung auf gewisse Zellen der Säugetiere und auf Bakterienzellen anzunehmen. Aus der Beobachtung, daß bei akuter Streptomycinvergiftung der Zellkern und die Ribosomen - alles Strukturen, die im Dienste der Proteinsynthese der Zelle stehen - geschädigt werden, kann man schließen, daß Streptomycin in den vestibulären Haarzellen primär die Proteinsynthese stört. Im gleichen Sinne spricht auch die Tatsache, daß die Nervenendigungen und Nervenfasern, welche im Gegensatz zu den Sinneszellen keine Ribosomen enthalten und selbst kein Protein synthetisieren, gegen Streptomycinschädigungen resistent sind. (66)

In histochemischen Untersuchungen von GÓZDIK und ZOHRIERKIEWICZ wurden die Aktivitäten verschiedener Enzyme in verschiedenen Zellen des Innenohres nach Streptomycinvergiftung gemessen. Es zeigte sich hierbei ein Fehlen der aktiven Succinat-Dehydrogenase in den Haarzellen, was für eine Störung des oxygenen Metabolismus spricht; die Aktivität dieses Enzyms im Ganglion spirale und in der Stria vascularis blieb dagegen regelrecht. Insbesondere in den Haarzellen der Basalwindung konnte eine ausgesprochen erhöhte Aktivität der LDH registriert werden, als Ausdruck einer vorübergehenden Intensivierung des anaeroben Metabolismus. (17)

Auch EL-MOFTY ALY und EL-SERAFY konnten bei Untersuchungen von Häutchenpräparaten der Cochlea in der Warburg'schen Apparatur einen geringeren Sauerstoffverbrauch nach Streptomycinvergiftung feststellen; sie beobachteten, daß Streptomycin in die Reaktion

Brenztraubensäure - Oxalessigsäure eingreift und glauben, daß es sich hier um die Hemmung eines intermediären Stoffwechselproduktes handelt, das nur die streptomycinempfindlichen Bakterienzellen und die Sinneszellen des Innenohres besitzen sollen. (49)

H. KRAUS und G. DOEMING kamen anhand cytophotometrischer RNA-Bestimmungen am häutigen Innenohr des Meerschweinchens zu dem Ergebnis, daß die Ribosomen der Sinneszellen im Innenohr vergleichsweise um den Faktor 2,8 bis 7,7 mehr mit Proteinsynthese belastet sind als die Ribosomen in Fibrozyten oder Zellen der Stria vascularis. Aus dieser erhöhten Proteinsyntheseaktivität in den Sinneszellen läßt sich die besondere Empfindlichkeit dieser Zellen gegen das die Proteinsynthese hemmende Streptomycin wenigstens zum Teil erklären (34).

3. Das pharmakokinetische Verhalten von Streptomycin am Innenohr

Zur Klärung der selektiven Ototoxizität des Streptomycins darf der pharmakokinetische Aspekt nicht außer Acht gelassen werden. Dies klären Arbeiten von H. STUPP, S. RAUCH et al. (69) und von A. MEYER zum GOTTESBERGE und H.F. STUPP (48) auf:

" Ausgehend von der Tatsache, daß die Wirksamkeit eines Pharmakons zum großen Teil von seiner Konzentration am Wirkungsort abhängt, war man veranlaßt, die Streptomycinkonzentration in Peri- und Endolympe zu messen. Die Aminoglykosid-Antibiotika sind strukturell

wie auch in ihrem pharmakokinetischen Verhalten dem Inulin sehr ähnlich; sie sind ebenfalls nicht resorbierbar und können auch nicht sezerniert werden: als Substanzen des Extrazellulärtraumes können sie nur durch Diffusion und Filtration in die Innenohrflüssigkeiten gelangen. Bei gleicher, d.h. äquimolarer Dosierung und im niedrigen, toxisch nicht wirksamen Bereich verhält sich beispielsweise Kanamycin sehr ähnlich wie Inulin, das nach Untersuchungen von STUPP zwar ohne Schwierigkeiten in die Perilymphe, aber sehr schwer wieder herausgelangt. Die verzögerte Ausscheidung ist eine Folge unzureichender Rückresorption. Die Kanamycinkonzentration in der Innenohrlymphe ist außerordentlich hoch und übertrifft diejenige anderer Organe und des Blut- bzw. Serumspiegels um ein Vielfaches. Die Verweildauer ist ungewöhnlich lang. Noch deutlicher kommt dieser Kumulationsprozess bei der für tierexperimentelle Untersuchungen üblichen ototoxischen Dosierung zum Ausdruck.

Ergänzend zu den tierexperimentellen Befunden wurden von A. MEYER ZUM GOTTESBERGE und H.F. STUPP analoge Untersuchungen am Menschen durchgeführt, und zwar an Otosklerosepatienten, bei denen anlässlich einer hörverbessernden Operation (Stapedektomie) Perilymphe entnommen werden konnte. Die Patienten erhielten eine einmalige Injektion von Streptomycinsulfat in normaler therapeutischer Dosierung von 20 mg/kg, und zwar eine Gruppe zwei Stunden, eine andere Gruppe fünf Stunden vor der Perilymphabnahme. Im Gegensatz zum Streptomycin-

sulfatblutspiegel, der zwischen zwei und fünf Stunden post injectionem wenig abnimmt (24 /ml auf 20 /ml), steigt die Konzentration in der Perilymphe von 10 /ml auf über 26 /ml an.

Auffallend sind bei diesen Versuchen am Menschen die ungewöhnlich großen Schwankungen der Perilympkonzentration bei den einzelnen Versuchspersonen (die Blutspiegel waren weitgehend konstant, sodaß eine renale Ausscheidungsstörung als Ursache ausgeschlossen werden konnte). Man muß sich fragen, ob die bei einigen Menschen vorkommenden extrem hohen Streptomycinkonzentrationen im Innenohr für die in der Klinik gelegentlich schon bei kleiner Dosis völlig unerwartet auftretenden Innenohrschädigungen verantwortlich gemacht werden können. Damit könnte möglicherweise ein Phänomen erklärt werden, für das man sonst nur die Bezeichnung "individuelle Überempfindlichkeit" hat. (48)

Zu alledem meint SPOENDLIN:

" Obschon die Streptomycinanreicherung ein Faktor der ototoxischen Wirkung des Streptomycins sein kann, ist damit noch nicht die selektive Empfindlichkeit der Sinneszellen gegenüber den Stützzellen und den Nervenfasern sowie die deutliche Prädisposition des Befalles der Typ I - Haarzellen in den vestibulären Sinnesepithelien und der äußeren Haarzellen im Corti'schen Organ (66) erklärt. Es besteht zweifellos eine zellspezifische, wahrscheinlich an die Eigenart des Proteinstoffwechsels der Zelle gebundene Empfindlichkeit der Sinneszellen im Innenohr. Eine gewisse Korrelation zwischen Intensität des Proteinstoffwechsels der verschiedenen Zellen des Innenohres und ihrer Anfälligkeit gegenüber Streptomycin scheint zu bestehen (66).

4. Korrelation zwischen klinischen Zeichen und histologischen Befunden am Innenohr des mit Streptomycin behandelten Menschen

Bereits aus dem Jahre 1951 stammen Untersuchungen von K. GRAF über eine Korrelation von klinischen Zeichen und histopathologischen Befunden des Innenohres an Tuberkulosepatienten, die bis zu mehreren Monaten ante finem mit Streptomycin behandelt worden waren. Die Applikation war intramuskulär, in den meisten Fällen zusätzlich intralumbal (4-6 g) erfolgt.

Klinischer Symptomlosigkeit entsprach in jedem Falle ein negativer pathologischer Befund.

Bei vestibulärer Unerregbarkeit waren an Maculae und Cristae die Sinneszellen und Sinneshaare reduziert, während bei nur abgeschwächtem, aber deutlich vorhandenem calorischem Reiznystagmus die Maculae reichlich Sinneszellen aufwiesen, jedoch die Sinneshaare leicht reduziert schienen.

Völliger Taubheit stand ein Fehlen der Sinneszellen und -haare in Basal- und Mittelwindung der Cochlea gegenüber, während bei einem Patienten, dessen Gehör vor dem Tode lediglich eingeschränkt war, kein histopathologischer Befund erhoben werden konnte.

Bei den ertaubten Patienten war außerdem eine Atrophie der Stria vascularis im Bereich von Basal- und Mittelwindung festzustellen. (26)

III. Histopathologie des lärmgeschädigten Innenohres

Von hohem klinischem Interesse ist die Frage, ob Streptomycin- und Lärmschäden am Innenohr kummulieren können. Ist ein Patient mit einem Lärmvorschaden, manifestiert durch eine mehr oder minder ausgeprägte C₅ - Senke im Audiogramm, mehr gefährdet als der Hörgesunde, eine streptomycinbedingte Hörverschlechterung zu erleiden ?

Die histologisch faßbaren Veränderungen des Lärmschadens beginnen mit einer Deformierung und Quellung der äußeren Haarzellen und der marklosen Nervenfasern und führen schließlich zu ihrem Zerfall (43). Im weiteren Verlauf werden auch die inneren Haarzellen geschädigt, zuletzt der Stützapparat des Corti'schen Organs. ENGSTRÖM und ADES (14) sahen im Elektronenmikroskop nach Beschallung Kernveränderungen in den Haarzellen mit Verlagerung der Chromatinsubstanz und SPOENDLIN (66) bemerkte in den äußeren Haarzellen osmophile Granula, vorwiegend innerhalb der Mitochondrien. Auch BECK, VOSTEEN und LEHNHARDT (3,72,35,36,37) berichten, daß außer Kernschwellungen noch Anschwellungen der Mitochondrien auftreten, die ihrerseits Träger der Oxidationsfermente sind. BECK (3) stellte nach Beschallung in Plasma und Kern von Haarzellen wie auch Ganglienzellen und in der Stria vascularis Störungen des Nucleoproteinstoffwechsels fest. Schwell- und Schrumpfkernse seien jedoch keine beschallungsspezifische Antwort der Haarzellen. Inwieweit durch Geräuschbelastungen Verengungen

oder Erweiterungen der Stria - Gefäße stattfinden, ist noch nicht endgültig geklärt (43).

BECK und MIEHLER (4) fanden als erstes Zeichen einer Funktionsminderung an den äußeren Haarzellen eine Abnahme von Eiweiß und RNS im Plasma. Bei stärkerer akustischer Belastung treten deutlichere Stoffwechselstörungen mit schweren Veränderungen der äußeren Haarzellen auf. Die Autoren glauben, daß die Beeinträchtigung der Innenohrfunktion nach Beschallung vornehmlich durch Veränderung der Stria vascularis bedingt ist.

Nach den neuesten Vorstellungen soll es unter akustischer Belastung zu Durchblutungsstörungen in der Stria vascularis und damit zu einem Abfall der Sauerstoffabgabe in die Endolymphe kommen, was eine Hypoxidose im Corti'schen Organ mit nachfolgender Störung des Energie- und Eiweißstoffwechsels bedeutet, da mangels eigener Blutgefäße das Corti'sche Organ auf die Sauerstoffversorgung aus der Endolymphe angewiesen ist (43).

L. FALTYNEK und C. VESLEY (16) haben im Experiment an der Meerschweinchencochlea gezeigt, daß i.v. - Gaben von ATP und AMP die durch vorangegangene Vertäubung infolge Sauerstoffmangels herabgesetzte elektrophysiologische Funktion der Schnecke wieder verbessern. Ohne vorherige Vertäubung hat ATP keine nennenswerte Wirkung auf das Hörvermögen.

Histopathologisch und histochemisch scheinen also durchaus Voraussetzungen für eine gegenseitige Begünstigung von Lärm- und Streptomycinschäden gegeben zu sein.

B) Eigene Ergebnisse

Vestibularisschädigungen bei Tuberkulosetherapie mit ototoxisch wirkenden Mitteln

Anhand der Krankengeschichten von ca. 1700 Patienten des Zentralkrankenhauses der LVA Oberbayern in Gauting wurden katamnestische Erhebungen über Vestibularisschädigungen nach Tuberkulosetherapie mit Streptomycin und ähnlich ototoxisch wirkenden Mitteln angestellt. Die Dosierung der ototoxischen Antibiotika lag zwischen 0,5 g und 1 g pro Tag, womit den Empfehlungen von GRAF (25), RUEDI (64), BARR (2), VOGELSANGER (71), CAWTHORNE (9) und LINDEN (41) als geeignete toxische Minimaldosis entsprochen wurde. Als Richtlinien für die Dosierung werden nach WALTER und HEILMEYER (73) 1 - 1,5 g pro Tag - was ca. 14 - 20 mg pro kg Körpergewicht pro Tag entspricht - als optimal, 0,5 g pro Tag - was ca. 8 mg pro kg Körpergewicht pro Tag entspricht - als minimal angesehen.

Diese mit ototoxischen Nebenwirkungen behaftete Tuberkulosetherapie wurde bei den ersten Anzeichen von Schwindel meist sofort abgesetzt. Somit erlaubt diese Arbeit nur darüber eine Aussage, wann zum ersten Mal während einer Behandlung mit ototoxischen Mitteln Schwindelzustände aufgetreten sind.

Das Alter der Patienten lag zwischen 15 und 80 Jahren.

1. Beziehungen zwischen der Gesamtdosis einer ototoxisch wirkenden Tuberkulosetherapie und dem Alter der Patienten im Hinblick auf die Häufigkeit der aufgetretenen Vestibularisschädigungen
-

Von 1686 beobachteten Patienten klagten 251 über Schwindel während der Therapie mit Streptomycin und ähnlichen Antibiotika, das sind 14,85 %.

Dieses Gesamtkollektiv wurde in Dosisgruppen von jeweils 10 g aufgegliedert und der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen nach der jeweiligen Gruppendosis erstmals Schwindel auftraten, berechnet und graphisch dargestellt.

(Abb. 1)

Es klagten über Schwindelerscheinungen

nach	10 g	15 von 1686, das entspricht	0,89 %
nach	20 g	26 von 1644, das entspricht	1,58 %
nach	30 g	41 von 1546, das entspricht	2,64 %
nach	40 g	39 von 1426, das entspricht	2,73 %
nach	50 g	26 von 1270, das entspricht	2,04 %
nach	60 g	25 von 1114, das entspricht	2,23 %
nach	70 g	13 von 972, das entspricht	1,34 %
nach	80 g	14 von 876, das entspricht	1,60 %
nach	90 g	10 von 749, das entspricht	1,33 %
nach	100 g	9 von 654, das entspricht	1,38 %
nach	110 g	8 von 556, das entspricht	1,38 %
nach	120 g	8 von 475, das entspricht	1,68 %
nach	130 g	2 von 200, das entspricht	1,00 %
nach	140 g	2 von 176, das entspricht	1,13 %



(Abb. 1)

Es zeigte sich hierbei, daß ein Häufigkeitsgipfel der aufgetretenen Schwindelerscheinungen bereits zwischen 30 und 60 g Gesamtdosis eintritt. Ab einer Gesamtdosis von ca. 70 g sinkt die Häufigkeit der Schwindelerscheinungen auf etwa 1,5 % ab, während das Maximum mit 2,7 % bei der Gesamtdosis von ca. 40 g liegt.

Wird die Anzahl der Patienten in einzelne Altersgruppen von je 5 Jahren aufgegliedert, so ergibt sich Folgendes:

Während einer Streptomycintherapie klagten über Schwindel im Alter

von	15 - 20 Jahren	8 von	76	=	10,5 %
	20 - 25 Jahren	21 von	210	=	10,0 %
	25 - 30 Jahren	18 von	172	=	11,7 %
	30 - 35 Jahren	22 von	193	=	11,4 %
	35 - 40 Jahren	17 von	170	=	10,0 %
	40 - 45 Jahren	22 von	157	=	14,0 %
	45 - 50 Jahren	19 von	130	=	14,6 %
	50 - 55 Jahren	12 von	84	=	14,3 %
	55 - 60 Jahren	34 von	163	=	20,8 %
	60 - 65 Jahren	22 von	128	=	17,2 %
	65 - 70 Jahren	24 von	98	=	24,5 %
über	70 Jahren	33 von	95	=	34,8 %

Aus den so ermittelten Prozentwerten lassen sich drei Altersgruppen zusammenfassen. Es kann gesagt werden, daß im Alter

von	15 - 40 Jahren	86 von	831	=	10,3 %
	40 - 60 Jahren	87 von	534	=	16,3 %
über	60 Jahren	<u>79 von</u>	<u>321</u>	=	<u>24,6 %</u>
			(251 von 1689	=	14,85 %)

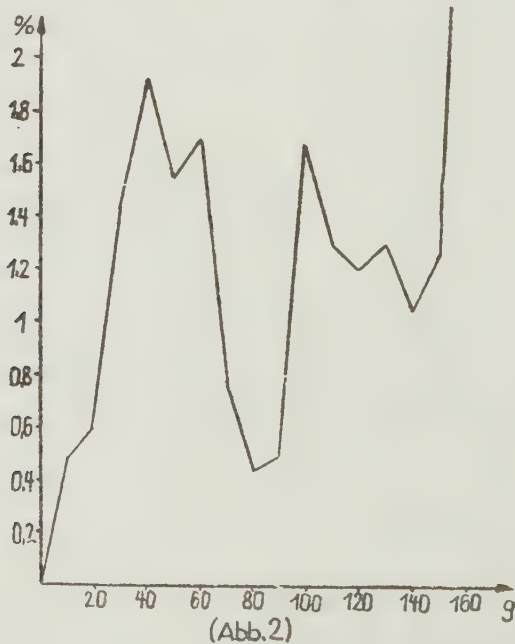
Schwindel klagten.

Daraus resultiert ein steiler Anstieg der Häufigkeit von Schwindelerscheinungen mit dem Lebensalter der Patienten. So sind Patienten zwischen 40 und 60 Jahren um mehr als die Hälfte anfälliger, Patienten über 60 Jahre um mehr als das Doppelte anfälliger, auf Streptomycine mit Schwindel zu reagieren, als Patienten zwischen 15 und 40 Jahren.

Diese drei Altersgruppen wurden nun isoliert in Hinsicht auf die erhaltenen Gesamtdosen an Streptomycin und die Häufigkeit des dabei aufgetretenen Schwindels untersucht. Nach Einzeldosen von jeweils 10 g Streptomycin wurden die Patienten ermittelt, die innerhalb der einzelnen Altersgruppen über Schwindelerscheinungen klagten.

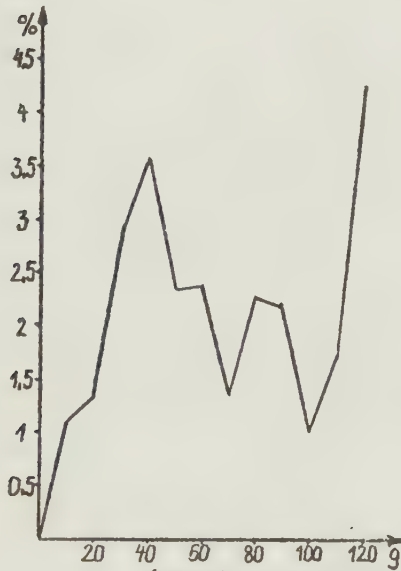
In der Altersgruppe der 15 bis 40 jährigen
Patienten bekamen Schwindel bei einer Gesamtdosis

von	0 -	10 g	4 von	831 Patienten = 0,48 %
	10 -	20 g	5 von	814 Patienten = 0,61 %
	20 -	30 g	11 von	764 Patienten = 1,44 %
	30 -	40 g	14 von	722 Patienten = 1,94 %
	40 -	50 g	10 von	661 Patienten = 1,51 %
	50 -	60 g	10 von	590 Patienten = 1,69 %
	60 -	70 g	4 von	524 Patienten = 0,76 %
	70 -	80 g	2 von	465 Patienten = 0,43 %
	80 -	90 g	2 von	405 Patienten = 0,49 %
	90 -	100 g	6 von	358 Patienten = 1,67 %
	100 -	110 g	4 von	309 Patienten = 1,29 %
	110 -	120 g	2 von	268 Patienten = 1,19 %
	120 -	130 g	3 von	232 Patienten = 1,29 %
	130 -	140 g	2 von	194 Patienten = 1,03 %
	140 -	150 g	2 von	161 Patienten = 1,24 %
	150 -	160 g	5 von	120 Patienten = 4,16 %



In der Altersgruppe der 40 bis 60 jährigen Patienten bekamen Schwindel bei einer Gesamtdosis

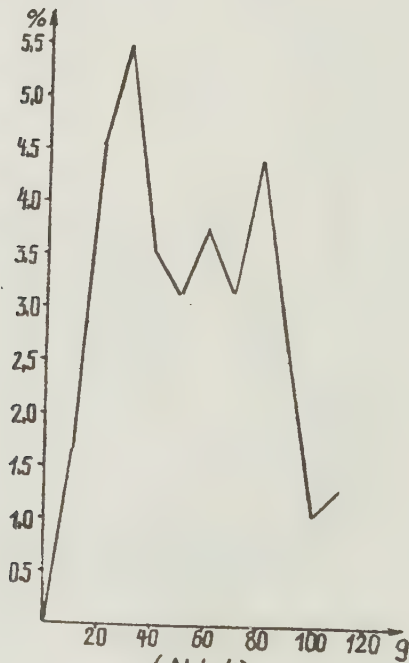
von	0 - 10 g	6 von 534 Patienten = 1,12 %
	10 - 20 g	7 von 519 Patienten = 1,34 %
	20 - 30 g	14 von 493 Patienten = 2,84 %
	30 - 40 g	16 von 450 Patienten = 3,56 %
	40 - 50 g	9 von 386 Patienten = 2,33 %
	50 - 60 g	8 von 337 Patienten = 2,37 %
	60 - 70 g	4 von 298 Patienten = 1,34 %
	70 - 80 g	6 von 264 Patienten = 2,27 %
	80 - 90 g	5 von 229 Patienten = 2,18 %
	90 - 100 g	2 von 201 Patienten = 1,00 %
	100 - 110 g	3 von 173 Patienten = 1,74 %
ab	110 g	6 von 141 Patienten = 4,27 %



(Abb. 3)

In der Altersgruppe der über 60 jährigen Patienten bekamen Schwindel bei einer Gesamtdosis

von	0 -	10 g	5 von 321 Patienten = 1,61 %
	10 -	20 g	14 von 311 Patienten = 4,52 %
	20 -	30 g	16 von 289 Patienten = 5,53 %
	30 -	40 g	9 von 254 Patienten = 3,53 %
	40 -	50 g	7 von 223 Patienten = 3,13 %
	50 -	60 g	7 von 187 Patienten = 3,74 %
	60 -	70 g	5 von 160 Patienten = 3,12 %
	70 -	80 g	6 von 137 Patienten = 4,38 %
	80 -	90 g	3 von 115 Patienten = 2,61 %
	90 -	100 g	1 von 95 Patienten = 1,05 %
	100 -	110 g	1 von 76 Patienten = 1,31 %



(Abb. 4)

Es zeigt sich, daß der oben erwähnte frühe Häufigkeitsgipfel von Schwindelerscheinungen zwischen 30 und 60 g Gesamtdosis in allen drei Altersstufen auftritt. Er verlagert sich jedoch mit zunehmendem Alter in niedrigere Gesamtdosisbereiche und nimmt mit zunehmendem Alter auch an Höhe zu.

So tritt der erste Häufigkeitsgipfel bei den 15 bis 40 Jährigen zwischen 20 und 60 g auf, mit einem absoluten Maximum bei 40 g (Abb. 2). Bei den 40 - 60 Jährigen liegt er zwischen 30 und 50 g, mit einem absoluten Maximum bei 40 g (Abb. 3) ; und er liegt schließlich bei den über 60 jährigen Patienten zwischen 20 und 40 g Gesamtdosis, mit einem Maximum bei 30 g (Abb. 4).

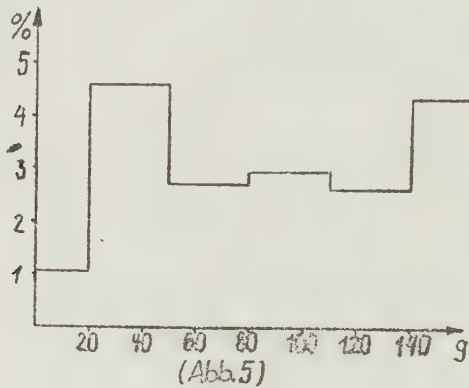
Ferner kann bei der Altersgruppe von 15 - 40 Jahren festgestellt werden, daß die Häufigkeit der Streptomycinnebenwirkung auf den Vestibularapparat zwischen 60 und 90 g Gesamtdosis deutlich abnimmt, um dann über 90 g wieder anzusteigen (Abb. 2). Ein ähnlich deutlicher Häufigkeitsdoppelgipfel läßt sich bei den Altersgruppen über 40 Jahren nicht mehr feststellen (Abb. 3 und 4).

Zur noch deutlicheren Darstellung des Sachverhaltes wurden nun verschiedene Dosisgruppen zusammengefaßt und die prozentuale Schwindelhäufigkeit errechnet. Es ergeben sich folgende Tabellen:

In der Altersgruppe der 15-40 jährigen Patienten traten

bis	20 g	bei	9 von 831 Patienten = 1,08 %
von	20 - 50 g	bei	35 von 764 Patienten = 4,58 %
	50 - 80 g	bei	16 von 590 Patienten = 2,71 %
	80 - 110 g	bei	12 von 405 Patienten = 2,96 %
	110 - 140 g	bei	7 von 268 Patienten = 2,61 %
über	140 g	bei	7 von 161 Patienten = 4,34 %

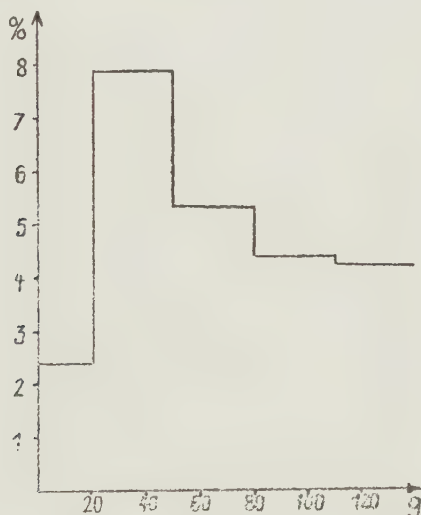
Schwindelerscheinungen auf.



In der Altersgruppe der 40 - 60 jährigen Patienten traten

bis	20 g	bei 13 von 534 Patienten = 2,42 %
von	20 - 50 g	bei 39 von 493 Patienten = 7,91 %
	50 - 80 g	bei 18 von 337 Patienten = 5,34 %
	80 - 110 g	bei 10 von 229 Patienten = 4,40 %
über	110 g	bei 6 von 141 Patienten = 4,25 %

Schwindelerscheinungen auf.

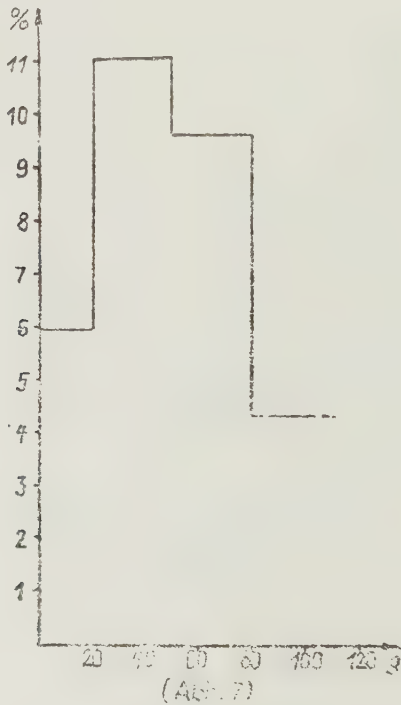


(Abb. 8)

In der Altersgruppe der über 60 jährigen Patienten traten

bis	20 g	bei 19 von 321 Patienten	= 5,92 %
von	20 - 50 g	bei 32 von 289 Patienten	= 11,07 %
	50 - 80 g	bei 18 von 187 Patienten	= 9,62 %
	80 - 110 g	bei 5 von 115 Patienten	= 4,35 %

Schwindelerscheinungen auf.



Die Abb. 5, 6 und 7 zeigen deutlich den Häufigkeitsgipfel in den drei Altersgruppen. Mit zunehmendem Alter nimmt er an Höhe zu und setzt sich deutlicher von der übrigen Kurve ab. Bemerkenswert ist außerdem das allgemein deutliche Ansteigen der Häufigkeit eines Vestibularis - schadens mit der Zunahme des Alters. Besonders deutlich erscheint dies im unteren Bereich der Gesamtdosen. So tritt während der ersten 20 g Streptomycin im Alter von 15 - 40 Jahren eine Vestibularisschädigung in 1,08 % der Fälle auf, im Alter von 40 - 60 Jahren in 2,42 % und im Alter über 60 Jahre gar schon in 5,92 %. Während der ersten 100 g Streptomycin treten Schwindelerscheinungen im Alter von 15 - 40 Jahren bei 8,18 % (68 von 831) im Alter von 40 - 60 Jahren bei 14,42 % (77 von 534) und im Alter von über 60 Jahren bei 22,74 % (73 von 321) von den Patienten auf.

All diese Zahlen zeigen, daß die Patienten mit zunehmendem Lebensalter stärker anfällig werden, auf eine Streptomycintherapie mit Schwindelanfällen zu reagieren.

2. Der Einfluß von Vitamin B₆ auf die Häufigkeit von Vestibularisschädigungen während einer Therapie mit ototoxisch wirkenden Mitteln.

Während der Therapie mit Streptomycin und ähnlich wirkenden Mitteln wurde bei mehreren Patienten eine prophylaktische Begleittherapie mit Vitaminen versucht. Es wurde Vitamin B₆ (Hexobion in Dosen von 40 - 120 mg pro Tag) gegeben. Vitamin B₁₂ wurde gegeben, wenn durch den Otologen eine Schädigung festgestellt wurde. Da die Patienten dann meist symptomlos wurden, sei es durch das gleichzeitige Absetzen des ototoxischen Mittels oder durch das Vitamin B₁₂, entzogen sie sich der weiteren otologischen Beobachtung.

Es stellt sich die Frage, ob die betriebene Vitamin B₆-Begleittherapie eine echte Prophylaxe gegen ototoxische Erscheinungen darstellt.

Zur Beantwortung dieser Frage wird das Gesamtkollektiv von Patienten, die mit ototoxischen Nebenwirkungen behafteten Mitteln behandelt worden sind, unterteilt in Patienten, die während einer solchen Therapie gleichzeitig Vitamin B₆ erhalten haben und in solche Patienten, die kein Vitamin als Begleittherapie erhalten haben.

Nach jeweils 10 g Gesamtdosis ototoxisch wirkender Antibiotika wird in jeder der beiden Patientengruppen der prozentuale Anteil errechnet, der jeweils über Vestibularisstörungen klagte.

Es ergeben sich die folgenden zwei Tabellen, aus denen sich Abb. 8 graphisch darstellen läßt.

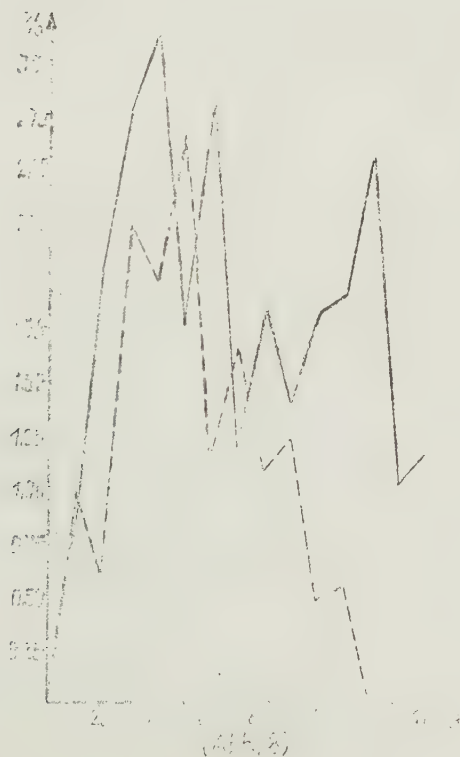
Von Patienten, die

mit (----)

ohne (—)

Vitamin B₆ behandelt wurden, klagten über Schwindel
nach

10 g :	5 von 518 = 0,97 %	10 g :	10 von 1168 = 0,86 %
20 g :	3 von 504 = 0,59 %	20 g :	23 von 1140 = 2,02 %
30 g :	12 von 491 = 2,24 %	30 g :	29 von 1055 = 2,75 %
40 g :	9 von 461 = 1,95 %	40 g :	30 von 965 = 3,12 %
50 g :	11 von 414 = 2,65 %	50 g :	15 von 856 = 1,75 %
60 g :	4 von 359 = 1,15 %	60 g :	21 von 755 = 2,78 %
70 g :	5 von 303 = 1,65 %	70 g :	8 von 669 = 1,19 %
80 g :	3 von 277 = 1,08 %	80 g :	11 von 599 = 1,84 %
90 g :	3 von 242 = 1,24 %	90 g :	7 von 507 = 1,36 %
100 g :	1 von 213 = 0,47 %	100 g :	8 von 441 = 1,81 %
110 g :	1 von 187 = 0,53 %	110 g :	7 von 371 = 1,89 %
120 g :	0 von 162 = 0,00 %	120 g :	8 von 313 = 2,54 %
		130 g :	2 von 200 = 1,00 %
		140 g :	2 von 176 = 1,13 %



Die Häufigkeit der auftretenden Schwindelererscheinungen als Folge einer Tuberkulose-Therapie mit ototoxischen Medikamenten erscheint durch eine Vitamin B₆-Begleittherapie reduziert werden zu können. Zwar kann der erste Häufigkeitsgipfel zwischen 30 g und 50 g Gesamtdosis nicht durch Vitamin B₆ verhindert werden, er erscheint jedoch leicht erniedrigt. Deutlicher zeichnet sich dagegen ein prophylaktischer Erfolg der Vitamin B₆-Begleittherapie bei längerer Anwendung ab. So besteht ab 100 g Streptomycin-Gesamtdosis, was bei 1 g pro Tag einer Therapiezeit von 100 Tagen entspricht, eine deutliche Differenz zwischen der Häufigkeit des Auftretens von Schwindelererscheinungen mit Vitamin B₆-Begleittherapie und der ohne Vitamin B₆. Es erscheint also bei länger andauernder Streptomycintherapie eine Vitamin B₆-Schutztherapie günstig zu wirken und eine echte Prophylaxe in Bezug auf ototoxische Nebenerscheinungen zu sein.

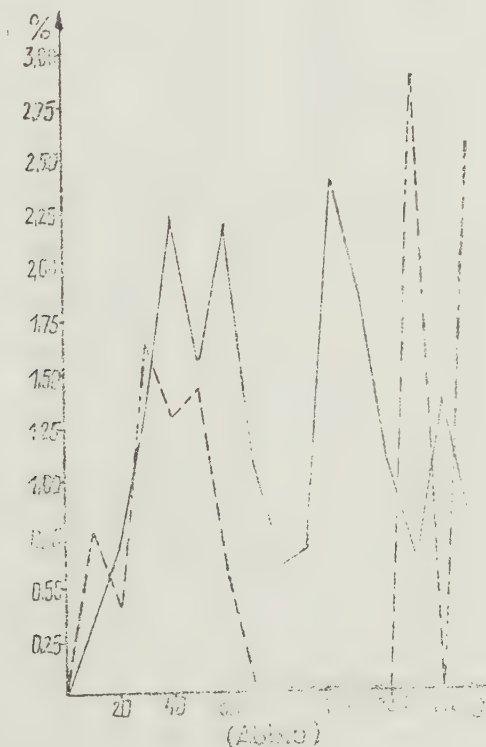
Zur genaueren Differenzierung werden die Patienten nach den schon früher gebrauchten Altersgruppen (15 - 40 Jahre, 40 - 60 Jahre und über 60 Jahre) eingeteilt. In jeder dieser drei Gruppen werden die Patienten gezählt, die kein Vitamin B₆ erhalten haben und denen gegenübergestellt, die Vitamin B₆ erhalten haben. Nach jeweils 10 g Gesamtdosis Streptomycin wird der Prozentsatz an Patienten errechnet, der von vestibulären Erscheinungen betroffen wurde.

Es ergeben sich die folgenden Tabellen, aus denen sich die Abb. 9, 10 und 11 darstellen lassen.

Altersgruppe 15 - 40 Jahre:

mit (----) ohne (—)
Vitamin B₆ klagten über Schwindel nach

10 g : 2 von 260 = 0,77 %	10 g : 2 von 571 = 0,35 %
20 g : 1 von 251 = 0,40 %	20 g : 4 von 563 = 0,71 %
30 g : 4 von 244 = 1,64 %	30 g : 7 von 520 = 1,35 %
40 g : 3 von 232 = 1,29 %	40 g : 11 von 490 = 2,25 %
50 g : 3 von 210 = 1,43 %	50 g : 7 von 451 = 1,55 %
60 g : 1 von 183 = 0,55 %	60 g : 9 von 407 = 2,20 %
70 g : 0 von 156 = 0,00 %	70 g : 4 von 368 = 1,10 %
80 g : 0 von 136 = 0,00 %	80 g : 2 von 329 = 0,61 %
90 g : 0 von 116 = 0,00 %	90 g : 2 von 289 = 0,69 %
100 g : 0 von 106 = 0,00 %	100 g : 6 von 252 = 2,40 %
110 g : 0 von 92 = 0,00 %	110 g : 4 von 217 = 1,85 %
120 g : 0 von 81 = 0,00 %	120 g : 2 von 187 = 1,07 %
130 g : 2 von 69 = 2,90 %	130 g : 1 von 163 = 0,63 %
140 g : 0 von 49 = 0,00 %	140 g : 2 von 145 = 1,38 %
150 g : 1 von 39 = 2,57 %	150 g : 1 von 122 = 0,82 %



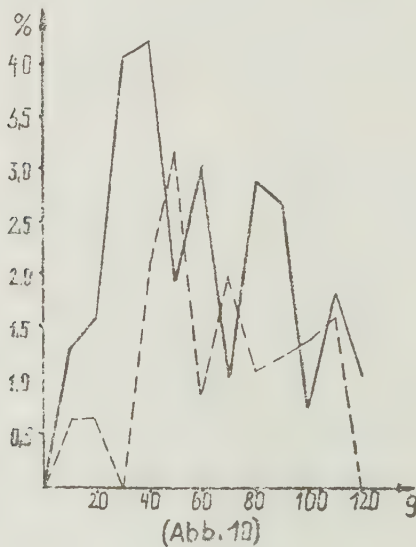
Altersgruppe 40 - 60 Jahre:

mit (----)

ohne (—)

Vitamin B₆ klagten über Schwindel nach

10 g : 1 von 153 = 0,65 %	10 g : 5 von 381 = 1,31 %
20 g : 1 von 151 = 0,66 %	20 g : 6 von 368 = 1,63 %
30 g : 0 von 148 = 0,00 %	30 g : 14 von 345 = 4,05 %
40 g : 3 von 142 = 2,10 %	40 g : 13 von 308 = 4,20 %
50 g : 4 von 126 = 3,20 %	50 g : 5 von 260 = 1,92 %
60 g : 1 von 112 = 0,90 %	60 g : 7 von 225 = 3,00 %
70 g : 2 von 99 = 2,00 %	70 g : 2 von 199 = 1,00 %
80 g : 1 von 90 = 1,10 %	80 g : 5 von 174 = 2,88 %
90 g : 1 von 80 = 1,25 %	90 g : 4 von 149 = 2,68 %
100 g : 1 von 70 = 1,40 %	100 g : 1 von 131 = 0,76 %
110 g : 1 von 63 = 1,60 %	110 g : 2 von 110 = 1,82 %
120 g : 0 von 55 = 0,00 %	120 g : 1 von 86 = 1,04 %



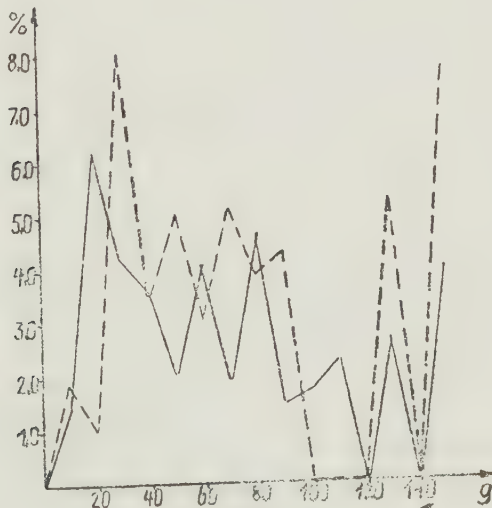
Altersgruppe über 60 Jahre:

mit (----)

ohne (—)

Vitamin B₆ klagten über Schwindel nach

10 g : 2 von 105 = 1,90 %	10 g : 3 von 216 = 1,39 %
20 g : 1 von 102 = 1,00 %	20 g : 13 von 209 = 6,20 %
30 g : 8 von 99 = 8,10 %	30 g : 8 von 209 = 4,20 %
40 g : 3 von 87 = 3,45 %	40 g : 6 von 167 = 3,60 %
50 g : 4 von 78 = 5,10 %	50 g : 3 von 145 = 2,07 %
60 g : 2 von 64 = 3,10 %	60 g : 5 von 123 = 4,10 %
70 g : 3 von 58 = 5,20 %	70 g : 2 von 102 = 1,96 %
80 g : 2 von 51 = 3,90 %	80 g : 4 von 86 = 4,65 %
90 g : 2 von 46 = 4,35 %	90 g : 1 von 69 = 1,45 %
100 g : 0 von 37 = 0,00 %	100 g : 1 von 58 = 1,73 %
110 g : 0 von 32 = 0,00 %	110 g : 1 von 44 = 2,27 %
120 g : 0 von 26 = 0,00 %	120 g : 0 von 40 = 0,00 %
130 g : 1 von 19 = 5,25 %	130 g : 1 von 37 = 2,70 %
140 g : 0 von 14 = 0,00 %	140 g : 0 von 31 = 0,00 %
150 g : 1 von 13 = 7,70 %	150 g : 1 von 25 = 4,00 %



(Abb. 11)

Für die Altersgruppe der 15 - 40 jährigen Patienten läßt sich nach der gefundenen Kurve (Abb. 9) Folgendes sagen:

Trotz Vitamin B₆-Gabe tritt bis zu einer Gesamtdosis von 30 g Streptomycin keine deutliche Verminderung der Häufigkeit von Vestibularisstörungen auf. Bei höherer Gesamtdosis wird der Häufigkeitsgipfel, der ohne Vitamin B₆-Therapie zwischen 40 g und 60 g Streptomycin gelegen ist, durch die Vitamin B₆-Therapie deutlich erniedrigt.

Die Senke nach dem ersten Häufigkeitsgipfel, die ohne Vitamin B₆-Therapie zwischen 70 g und 90 g Streptomycin liegt, wird durch die Vitamin B₆-Therapie in den niedrigeren Gesamtdosisbereich von 60 g Streptomycin verlegt und in ihrer Breite vergrößert. Sie erstreckt sich unter Vitamin B₆-Schutz zwischen der Gesamtdosis von 60 g bis 120 g Streptomycin. Es kann also gesagt werden, daß im Alter von 15 - 40 Jahren durch das Vitamin B₆ ein erster Häufigkeitsgipfel an Vestibularisschädigungen zwar nicht verhindert werden kann, daß dieser jedoch niedriger ist und sich über eine geringere Breite erstreckt. Wenn Patienten bis zu einer Gesamtdosis von 60 g Streptomycin noch keine Vestibularisstörungen aufweisen, haben sie durch den Vitamin B₆-Schutz eine große Chance, daß Vestibularisstörungen erst nach einer Gesamtdosis von 120 g Streptomycin auftreten.

So gesehen ist eine Vitamin B₆-Begleittherapie bei einer Streptomycintherapie eine echte Prophylaxe gegen Vestibularisschädigungen.

Für die Altersgruppe der 40 - 60 jährigen Patienten läßt sich nach der gefundenen Kurve (Abb. 10) Folgendes sagen:

Der anfängliche Häufigkeitsgipfel, der auch hier wieder zum Vorschein kommt, und der ohne Vitamin B₆

zwischen 30 g und 40 g Streptomycin liegt, erscheint unter Vitamin B₆-Begleittherapie in einen höheren Gesamtdosisbereich, nämlich 40 g bis 50 g Streptomycin verlagert zu werden. In seiner Höhe erscheint er deutlich reduziert. Im weiteren Verlauf der Kurve zeigt sich, daß die Häufigkeit des Auftretens von Vestibularisstörungen bei Streptomycintherapie durch eine Vitamin B₆-Begleittherapie im großen und ganzen herabgesetzt ist, gegenüber einer Streptomycintherapie ohne Vitamin B₆. Jedoch ist zu beachten, daß durch die geringe Anzahl der Patienten die Kurve in höheren Gesamtdosisbereichen an Aussagewert verliert. Die Vitamin B₆-Begleittherapie scheint sich also auch bei Patienten im Alter von 40 - 60 Jahren günstig auszuwirken auf die bei Streptomycintherapie auftretenden Vestibularisschädigungen.

Für die Altersgruppe der über 60 jährigen Patienten läßt sich nach der gefundenen Kurve (Abb. 11) Folgendes sagen:

Die Häufigkeit der bei Streptomycintherapie auftretenden Vestibularisschäden erscheint im Alter über 60 Jahre durch Vitamin B₆-Begleittherapie nicht vermindert werden zu können. Es kann weder auch hier zu beobachtende erste Häufigkeitsgipfel vermindert oder verlagert werden, noch zeigt die Kurve in höheren Gesamtdosisbereichen, daß durch Vitamin B₆ die Anzahl der Vestibularisstörungen verringert werden könnte. Auch hier sei darauf hingewiesen, daß der Aussagewert der Kurve durch die geringe Anzahl an Patienten gemindert ist. Eine Vitamin B₆-Begleittherapie bei einer Streptomy-

cintherapie an Patienten über 60 Jahren erscheint als wenig effektiv.

Auch hier werden - wie im vorigen Kapitel - zur deutlicheren Darstellung des Sachverhaltes verschiedene Dosisgruppen zusammengefaßt und die in den neuen Gruppen resultierende prozentuale Schwindelhäufigkeit errechnet.

Es ergeben sich die folgenden Wertetabellen und die daraus resultierenden Bilder der Abb. 12 und 13.

Altersgruppe der 15 - 40 jährigen Patienten:

Ohne Vitamin B₆ traten Schwindelerscheinungen
bis zur Dosis von

20 g bei	6	von 571 Patienten	= 1,06 %	
20 - 50 g bei	25	von 520 Patienten	= 4,80 %	
50 - 80 g bei	15	von 407 Patienten	= 3,68 %	
80 - 110 g bei	12	von 289 Patienten	= 4,15 %	
110 - 140 g bei	5	von 187 Patienten	= 2,66 %	auf.

Mit Vitamin B₆ traten Schwindelerscheinungen
bis zur Dosis von

20 g bei	3	von 260 Patienten	= 1,06 %	
20 - 50 g bei	10	von 244 Patienten	= 4,09 %	
50 - 80 g bei	1	von 183 Patienten	= 0,55 %	
80 - 110 g bei	0	von 116 Patienten	= 0,00 %	
110 - 140 g bei	2	von 81 Patienten	= 2,47 %	auf.

Altersgruppe der 40 - 60 jährigen Patienten:

Ohne Vitamin B₆ traten Schwindelerscheinungen
bis zur Dosis von

20 g bei	11	von 381 Patienten	= 2,88 %	
20 - 50 g bei	32	von 345 Patienten	= 9,27 %	
50 - 80 g bei	14	von 225 Patienten	= 6,22 %	
80 - 110 g bei	7	von 149 Patienten	= 4,78 %	
110 - 140 g bei	2	von 86 Patienten	= 2,33 %	auf.

Mit Vitamin B₆ traten Schwindelerscheinungen
bis zur Dosis von

20 g bei	2	von 153 Patienten	= 1,30 %	
20 - 50 g bei	7	von 148 Patienten	= 4,73 %	
50 - 80 g bei	4	von 112 Patienten	= 3,57 %	
80 - 110 g bei	3	von 80 Patienten	= 3,75 %	auf.

mit Vit.B₆(----)

ohne Vit.B₆(—)

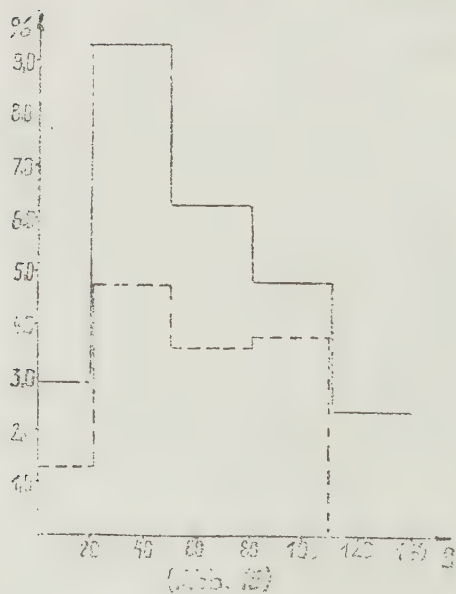
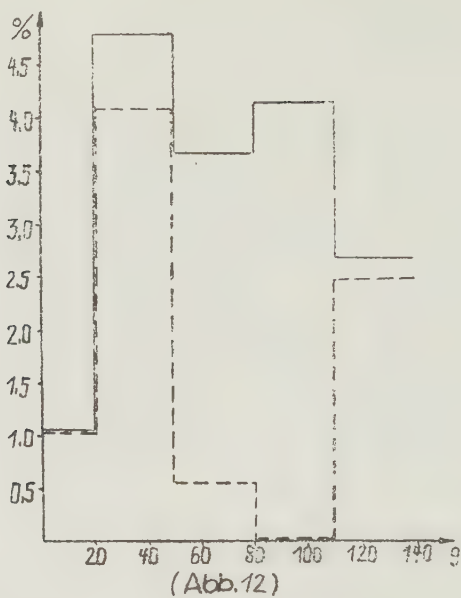


Abb. 12 (Altersgruppe 15 - 40 Jahre) zeigt ein deutliches Sinken der Häufigkeit von Schwindelerscheinungen bei Streptomycintherapie durch die Vitamin B₆-Begleittherapie. Der erste Häufigkeitsgipfel zwischen 20 und 50 g Gesamtdosis kann jedoch auch durch Vitamin B₆ nicht verringert werden. Die darauf folgende Senke ist vertieft und bis auf 110 g Gesamtdosis Streptomycin verbreitert unter Vitamin B₆-Schutz. Bei einer Gesamtdosis über 110 g Streptomycin ist das Auftreten der ersten Schwindelerscheinungen bei Patienten mit Vitamin B₆-Begleittherapie unerheblich verändert im Vergleich zu dem bei Patienten ohne diese Schutztherapie.

Abb. 13 (Altersgruppe 40 - 60 Jahre). In dieser Altersgruppe zeigt sich in allen Dosierungsgruppen eine deutliche Verringerung der Häufigkeit der Schwindelerscheinungen, die bei Streptomycintherapie in Begleitung einer Vitamin B₆-Therapie aufgetreten sind.

Für die Altersgruppe der über 60 jährigen Patienten erübrigt sich eine Zusammenfassung von mehreren Dosierungsgruppen, da hier, wie bereits Abb. 11 zeigt, die Vitamin B₆-Begleittherapie ohne Erfolg bleibt.

3. Zusammenfassung und Diskussion

a) Tagesdosis der Streptomycintherapie:

Die Tagesdosis der mit ototoxischen Nebenwirkungen behafteten Antibiotika bewegte sich bei den beobachteten Patienten zwischen 0,5 g pro Tag und 1 g pro Tag. Häufig wurde die Tagesdosis von 1 g pro Tag nach 30 Tagen (= 30 g) umgestellt auf 3 g pro Woche (= 1 g/2 Tage bzw. 0,5 g/Tag). Somit lag die Tagesdosis-wie schon aufgeführt - in dem Bereich, der in der Literatur vielfach als geeignet bezeichnet und empfohlen wird.

b) Häufigkeit der Schwindelerscheinungen:

Der beobachtete erste Häufigkeitsgipfel von Schwindelerscheinungen zwischen der Gesamtdosis von 30 und 60 g Streptomycin, je nach Alter der Patienten gering variierend, bedarf einer Deutung. Der relativ große Anteil an Patienten, die schon während der ersten 60 g Streptomycin Schwindelerscheinungen hatten, läßt sich nur mit einer Innenohrprädisposition der betreffenden Patienten gegenüber Streptomycin erklären. Es sei dabei dahingestellt, ob diese individuelle Prädisposition eine familiäre ist - wie PODVINEC (57) annimmt - wobei an eine Störung des Elektrolytmetabolismus zu denken ist, oder ob die Prädisposition in einer veränderten Reaktionslage des Organismus besteht, wie SAGALOVICH und KRASNOV (65) meinen. Es kann nur mit GRAF (24) und ERLAD (15) betont werden, daß

hinsichtlich der individuellen Empfindlichkeit außerordentliche Schwankungen bestehen.

c) Vitamin B₆ und Streptomycintherapie:

Diese Hypothese, den ersten Häufigkeitsgipfel als Prädisposition zu deuten, wird gestört durch die Beobachtung, daß bei Patienten mit Vitamin B₆-Schutz eine Häufung an Schwindelerscheinungen zwischen 30 und 60 g Streptomycin ebenso zu beobachten ist, wie bei Patienten ohne diesen Schutz.

Die Vitamin B₆-Begleittherapie zeigt vor allem im jungen und mittleren Alter deutliche Vorteile hinsichtlich einer Verringerung von Innenohr-Nebenwirkungen unter einer Streptomycintherapie. Es seien zum Vergleich die Gesamtzahlen aufgeführt:

Von 1686 Patienten traten bei 251 (= 14,85 %) Schwindel auf. 1168 Patienten waren ohne Vitamin B₆-Begleittherapie, von ihnen traten bei 168 (= 15,9 %) Schwindelerscheinungen auf. 518 Patienten waren mit Vitamin B₆-Begleittherapie, von ihnen traten bei 65 (= 12,55 %) Schwindelerscheinungen auf.

d) Alter der Patienten:

Bemerkenswert erscheint der Häufigkeitsanstieg von Schwindelerscheinungen mit zunehmendem Alter der Patienten. In den drei Altersgruppen ergaben sich folgende Zahlen:

Es trat Schwindel auf bei Patienten im Alter von

15 - 40 Jahren	in 67 von 571 Fällen	= 11,7 % (ohne Vit.B ₆)
	in 18 von 260 Fällen	= 6,9 % (mit Vit.B ₆)
40 - 60 Jahren	in 70 von 381 Fällen	= 18,4 % (ohne Vit.B ₆)
	in 17 von 153 Fällen	= 11,1 % (mit Vit.B ₆)
über 60 Jahren	in 49 von 216 Fällen	= 22,7 % (ohne Vit.B ₆)
	<u>in 30 von 105 Fällen</u>	= 28,5 % (mit Vit.B ₆)
gesamt:	in 251 von 1686 Fällen	= 14,85 %

e) Der Einfluß anderer Krankheiten auf die
Häufigkeit der Schwindelerscheinungen während
einer Streptomycintherapie:

Es konnten 45 Patienten mit Diabetes mellitus beobachtet werden. Bei ihnen trat während einer Streptomycintherapie in 15 Fällen (= 33 %) Schwindelerscheinungen auf.

Dieses deutliche Ansteigen der Häufigkeit von Vestibulariserscheinungen läßt sich dadurch erklären, daß beim Diabetes mellitus häufig auch die Nieren mitgeschädigt sind. Einen fast gleich hohen Prozentsatz an Patienten mit Schwindelerscheinungen zeigten die 40 beobachteten Patienten mit Nierenschäden. Von ihnen hatten 13 (= 32,5 %) Schwindelerscheinungen. Es können hiermit die Angaben in der Literatur (2; 9; 10; 24; 71) bestätigt werden, daß bei Nierenschäden mit einer erhöhten Gefahr von ototoxischen Nebenschäden bei Streptomycintherapie zu rechnen ist.

- f) Vergleich der Häufigkeit der auftretenden Schwindelerscheinungen während einer Streptomycintherapie mit der Häufigkeit während einer Viomycin-, Capreomycin- und einer Dihydrostreptomycin-Therapie.

Während bei einer Tuberkulosebehandlung mit Streptomycin bei 251 von 1686 Behandelten (=14,85%)

Schwindelerscheinungen auftraten, traten bei Therapie mit Capreomycin

bei 8 von 64 Behandelten (=12,5%),

traten bei Therapie mit Viomycin

bei 1 von 43 Behandelten (= 2,32%),

traten bei Therapie mit Dihydrostreptomycin

bei 4 von 22 Behandelten (=18,18%)

Schwindelerscheinungen auf.

Die Gesamtdosis von Capreomycin bei den 64 Behandelten erstreckte sich bis 150g. Die Schwindelerscheinungen traten bei den 8 Patienten zwischen einer Gesamtdosis von 10g und einer von 80g Capreomycin auf.

Die Gesamtdosis von Viomycin bei den 43 Behandelten erstreckte sich bis 120g. Die Schwindelerscheinungen des einen Patienten traten bei 30g Viomycin auf.

Die Gesamtdosis von Dihydrostreptomycin bei den 22 Behandelten erstreckte sich bis 190g. Die Schwindelerscheinungen traten bei den 4 Patienten zwischen einer Gesamtdosis von 30g und einer von 70g Dihydrostreptomycin auf.

Es sei abschließend darauf hingewiesen, daß die - im Vergleich zu der Zahl der Patienten unter Streptomycintherapie - sehr geringen Zahlen an Patienten, die mit Capreomycin bzw. Viomycin bzw. Dihydrostreptomycin behandelt wurden, den Wert eines Vergleichs der einzelnen Therapien mindert.

L i t e r a t u r :

1. ALAJMO, E., BOCCUZZI, V., STORCHI, F.:
Osservazioni sulla neurotossicità
della streptomycina e tentativi
sperimentali di prevenzione con la
vitamina B₁₂. (Beobachtungen über
die Neurotoxizität des Streptomycins
und experimentelle Verhütungsversuche
mit Vitamin B₁₂)
Boll. Mal. Or. 75, 509 - 511 (1957)
2. BARR, B., FLOBERG, L.-E., HAMBERGER, C.-A., KOCH, HJ.:
Otolological aspects of streptomycin
therapy.
Suppl.-Bd 75, 5 - 11 (1949)
3. BECK, Ch.: Arch. Ohr.-, Nas.-u. Kehlkopfheilk. 178
(1955) 262 - 269
4. BECK, Ch. u. H. MICHLER: Ohr.-, Nas.- u. Kehl-
kopfheilk. 174/6 (1960) 496 - 567
5. BENHAMON, Ed., SITBON, J.: Labyrinth et streptomy-
cine
Ann. d' Oto-Laryng. 66, 267 - 280 (1949)
6. BERG, K.: Toxische Streptomycinwirkung auf den
VIII. Hirnnerven. Histologische Unter-
suchungen.
Ann. of Otol. 58, 448 - 456 (1949)
7. CODA, K., BRUN, J.P., RAUCH, S.: Die Streptomycin-
konzentration mit und ohne Ozothin im
Blut und in der Perilymphe des Meer-
schweinchens.
Z. Laryng. Rhinol. 47, 929-933 (1968)
8. CAUSSÉ, R.: Action toxique vestibulaire et coch-
léaire de la streptomycine au point
de vue expérimental.
Ann. d' Oto-Laryng. 66, 518-538 (1949)
9. CAWTHORNE, T., RANGER, D.: Toxic effect of streptomycin
upon balance and hearing.
Brit. med. J. Nr. 5033, 1444-1446 (1957)
10. DECHER, H.: Bemerkungen zur Frage der Penicillin-
Streptomycin-Kombinationen aus HNO-
ärztlicher Sicht.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1158-1159 (1966)

11. DUVALL, A.J., WERSÄLL, J.: Site of action of streptomycin upon inner ear sensory cells.
Acta otolaryng. (Stockh.) 57, 581 - 598 (1964)
12. EIVAZOV, A.A.: Der Einfluß von Streptomycin auf die vestibuläre und auditorische Funktion bei Tbc-Kranken.
Vestn. Oto-rino-laring. (Mosk.) 30, Nr. 3, 24 - 28 (1968)
13. ENGSTRÖM, H., KOHONEN, A.: Cochlear damage from ototoxic antibiotics.
Acta oto-laryng. (Stockh.) 59, 171 (1964)
14. ENGSTRÖM, H. u. H.W. ADES: Acta oto-laryng. 158 (1960) 219 - 223
15. ERLAD, A.: Klinische Untersuchungen über Cochleotoxikose durch Viomycin und Kanamycin während tuberkulostatischer Therapie; Versuch einer Prophylaxe.
Mschr. Ohrenheilk. 102, 624 - 630 (1968)
16. FALTYNEK, L.; VESLEY, C.: The effects of noise and oxygen deficiency on the bioelectric potentials of cochlea of a guinea pig.
(26. Congr., Pol. Otolaryngologists, Wroclaw, 25. - 27.6.1965)
Oto-laryng. pol. 20, Supl. zu Nr. 1, 33 - 34 (1966)
17. FOWLER, E.P.: Effect of streptomycin on the otic mechanism. (Dep. of Oto-laryngol., Coll. of Physicians and Surg., Columbia Univ., New York)
Pract. ot. etc. (Basel) 10, 243 - 246 (1948)
18. FABIAN, G., JUNG, H.P.: Audiometrie bei Streptomycintherapie.
Mschr. Tuberk.-Bekämpf. 10, 166-171 (1967)
19. GIGGA (Mainz), THIELEMANN (Bonn): 32. Vers. der Südwestd. HNO-Ärzte Heidelberg, 25., 26.3.1950
Zentral-Blatt für HNO Bd. 40
20. GLORIG, A.: Die Wirkung von Dihydro-Streptomycin-Hydrochlorid und -sulfat auf die Hörfunktion
Ann. of Otol. 60, 327 - 335 (1951)

21. GLORIG, A.: Report of a recent study on dihydro-streptomycin ototoxicity. Laryngoscope 68, 1013 - 1027 (1958)
22. GOIDSENHOVEN, F., STEVENS, R.: Beobachtungen über Streptomycin und Dihydrostreptomycin. Toxizität für Cochlearapparat bei längerer Anwendung auch in mittleren Dosen. Schweiz.med.Wschr. 1950, 1021-1024
23. GOŹDIK-ZDNIERKIEWICZ, T.: Experimental investigations on the effect of streptomycin on Corti's apparatus of guinea pigs. (26. Congr., Pol. Otolaryngologists, Wrocław, 25.-27.6.1965) Otolaryng.pol. 20, Supl. zu Nr. 1, 25 - 29 (1966)
24. GRAF, K.: Streptomycindosierung und neurotoxische Nebenwirkungen. Schweiz.med.Wschr. 1949, 793 - 799
25. GRAF, K.: Die Schädigungen des Vestibularis und Cochlearis durch Streptomycin. Pract. ot. etc. (Basel) 10, 527-533 (1948)
26. GRAF, K.: Histolog. Veränderungen des Innenohres nach Behandlung der Meningitis tuberculosa mit Streptomycin. Acta otolaryng. (Stockh.) 39, 121-131 (1951)
27. GUILLON, MASSONNET, DELLE: Troubles neurologiques au cours de la streptomycinothérapie. Ann. d' Oto-Laryng. 66, 588-591 (1949)
28. HECK, W.E., LYNCH, W.J., GRAVES, H.L.: A controlled comparison of the eighth neurotoxicity of streptomycine and dihydrostreptomycine. Ann. of Otol. 62, 101-106 (1953)
29. HOLZ, E., STANGE, G., SODA, T., BECK, C.: Herabsetzung der Ototoxizität von Streptomycinsulfat; vorläufige Erfahrungen aufgrund von Tierversuchen. Arch. Otolaryng. (Chicago) 87, 359-363 (1968)
30. JATHO: Cochlearisschäden bei Streptomycinbehandlung XXI. Jahresversammlung der deutschen HNO-Ärzte Kissingen, 24.-27.6.1950 Zentralblatt für HNO Bd. 41 Seite 17

31. JIMÉNEZ-CERVANTES, J.: Sobre un caso de sordero estreptomycinica.
Rev.espan.Otol.etc. y Neurocit. 11,
126, 131 (1952)
32. KOTTMEYER, G., BENITZ, NAUMANN, H.: Vorläufige Mitteilungen über Hör- und Gleichgewichtsuntersuchungen nach Anwendung toxisch geminderter, basischer Streptomyces-Thenate. Diskussionsbeiträge. Sitzungsbericht der XXVII. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft der HNO-Ärzte Bad Harzburg, 13.-17.5.1956 HNO-Zentralblatt 56, 82
33. KRAFCZYK, E.: Die Lärmpause, wichtigste therapeutische Maßnahme nach akuten Knall- und Lärmtraumen.
Z. Militärmed. 10, 231-235 (1969)
34. KRAUS, H., DOENNIG, G.: Cytophotometr. RNA-Bestimmungen am häutigen Innenohr des Meerschweinchens als Grundlage zur Beurteilung des Eiweißstoffwechsels und der Streptomycin-Ototoxizität. XL. Jahresversammlung der deutschen Gesellschaft für HNO und Hals u. Kopfchirurgie, Mainz, 18.5.-22.5.1969 HNO-Zentralblatt 99, 410
35. LEHNHARDT, E.: Z. ärztl. Fortbildung 55 (1960)
S. 87 - 89
36. LEHNHARDT, E.: Z. laryng. 39/6 (1960) 372 - 376
37. LEHNHARDT, E.: Arch. Ohr.-, Nas.-u. Kehlkopfheilkunde 185/1 (1965) 11 - 242 u.
158/2 465 - 468
38. LEROY, L., JOUVENEAU, A.: Prevention des accidents cochleaires de la streptomycin - therapie par l'emploi du panto - thenate de dihydrostreptomycine. Etude clinique et audiométrique.
J. franc. Oto-rhino-laryng. 7,
511 - 521 (1958)
39. LIDEN, G., ANDER, L.: Gehöruntersuchungen vor und nach intermittierender Streptomycin-therapie.
SV. Läkartidn. 1958, 966 - 975

40. LINDEMANN, H.H.: Regional differendes in sensitivity of the vestibular sensory epithelia to ototoxic antibiotics.
Acta oto-laryng. (Stockh.) 67, 177 - 189 (1969)
41. LINDEN, J., WALLNER: Streptomycinwirkung auf die Ohrfunktion. Ergänzungsbericht
Arch. of Otolaryng. 51, 141-143 (1950)
42. LINDEN, J., WALLNER: Die otologischen Wirkungen der Streptomycinbehandlung.
Arch. of Otolaryng. 49, 108 und Disk. 108 - 109 (1949)
43. LORENZ, W.: Das audiologische Bild und histologische Substrat des lärmbedingten Innenohrschadens.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 23, 2423 - 2426 (1968)
44. LUMSDEN, E.G.S., POWELL, R.J.: Ototoxicity of a mixture of streptomycin and DSM.
A preliminary report.
Tubercle 34, 324 - 330 (1953)
45. MADONIA, T., CONTICELLO, S.: Possibilità protettive di un complesso citrobioflavonoide sul danno labirintico sperimentale da diidroestreptomicina nella civa.
(Clin. ORL, Univ. Catania) Clin. otorinolaring. 20, 416-434 (1968)
46. MAKISE, A.: Experimental study on the streptomycin-deafness. I. The clinical study of the preventing effect of vitamin B₁ on the dihydrostreptomycin-deafness.
Otol. Fukuoka 4, Suppl. 4, 309-326 (1958)
47. MAKISE, A.: Experimental study on the streptomycin-deafness. II. Study on the dihydrostreptomycin-deafness in conditioned animals.
Otol. Fukuoka 4, Suppl. 5, 345-351 (1958)

48. MEYER ZUM GOTTESBERGE, A., STUPP, H.E.: Streptomycinspiegel in der Perilymphe des Menschen.
Acta otolaryng. (Stockh.) 67, 171-176 (1969)
49. EL-MOFTY ALY, EL-SERAFY, S.: Die Wirkung ototoxischer Antibiotica auf die O_2 -Aufnahme der membranösen Cochlea.
Ann. Otol. (St. Louis) 75, 216-224 (1966)
50. MOSKOWITZ, M. u. KELLER, N.E.: Sensitivity of cultured mammalian cells to streptomycin and dihydrostreptomycin.
Science 141: 647 - 648 (1963)
51. NAGABA, M.: Electron microscopic study of semicircular canal organs and otolith organs of squirrel monkeys after administration of streptomycin sulfate. (Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Bogengangs- und des Otolithenapparates der Totenkopffaffen nach Streptomycinsulfatbehandlung)
Acta otolaryng. (Stockh.) 66, 541-552 (1968)
52. NAGAHAMA, T., TAKEI, Y., YOSHIDA, S.: Statistische Untersuchungen und Screening Test bei Streptomycin-Taubheit.
J. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. Japan 60, 1282-1284 (1957)
53. NILSSON, J.M., BLECK, E.E.: Neurotoxizität von Streptomycin und Dihydrostreptomycin.
Ann. of Otol. 66, 390-391 (1957)
54. OSTYN, F., TYBERGHEIN, J.: Einfluß einiger Antibiotika der Streptomyces-Gruppe auf das Innenohr des Meerschweinchens.
Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. 234
55. OZAKI, T.: Verhinderung schädlicher Streptomycinwirkung auf das Ohr.
Arch. of Otolaryng. 66, 673-678 (1957)
56. PAGLIARINI, F.: Frühe Vestibularissymptome bei Streptomycinbehandlung.
Maschr. Ohrenheilkunde 84, 223-224 (1950)

57. PODVINEC, S., STEFANOVIC, P.: Taubheit durch Streptomycin und familiäre Prädisposition.
J. franc. Oto-rhino-laryng. 15, 61 - 67 (1966)
58. PRAZIĆ, M., SALAJ, B., BLAZEVIĆ, M.: Schädigung des statoakustischen Apparates bei Kindern während der Behandlung mit Streptomycin. Tuberkuloza (Beogr.) 19, 387-396 (1967)
59. REDDY, J., JUNG-CHING LIN: Verhalten des Innenohres der Hauskatze gegenüber ototoxischen Pharmakas.
Proc. 8. Internat. Congr. ORL Tokyo 1966 503-505
60. REMPT, E.: Streptomycin-Schäden des Ohres; Verlaufsbeobachtungen (Ztr.-Klinik f. Lungenkrankheiten und Tbc, Bad Berka, und HNO-Klinik, Med. Akad. Erfurt)
Z. Laryng. Rhinol. 48, 519-527 (1969)
61. ROSSBERG: Über die Beeinflussung der Vestibularis- und Cochlearisfunktion durch Streptomycinpräparate.
HNO (Berl.) 8, 218 (1960)
62. RUEDI, L., FURRER, W., GRAF, K., LUTHY, F., NAGER, G., TSCHIRREN, B.: Weitere Befunde über die tox. Wirkungen von Streptomycin und Chinin am Gehörgang des Meer-schweinchens.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 3/4, 276 - 294 (1951)
63. RUEDI, L.: Therapeutic and toxic effects of streptomycin in otology. Laryngoscope 61, 613-636 (1951)
64. RUEDI, L., FURRER, W., ESCHER, F., LUTHY, F.: toxische Wirkungen des Streptomycins.
Acta oto-laryng. (Stockh.), Suppl. 78, 66 (1949)
65. SAGALOVICH, B.M., KRASNOV, V.A.: The importance of the organism's sensitization for the appearance of ototoxic action of streptomycin. (HNO-Forsch.-Inst., Moskau)
Vestn. Otorhinolaring. (Mosk.) 31, Nr. 2, 75 - 82 (1969)

66. SPOENDLIN, H.: Zur Ototoxizität des Streptomycins
(ORL-Klin., Univ., Zürich)
Pract. oto-rhino-laryng. (Basel) 28,
305-322 u. 374-375 (1966)
67. SPOENDLIN, H.: Akute Streptomycinvergiftungen
des Labyrinthes.
Acta oto-laryng. (Stockh.) 63 Suppl.
zu Nr. 2/3 26-38 (1967)
68. STAUDT, N.: Über Vestibularisschäden nach Behandlung mit Präparaten der Streptomycin-Gruppe.
(Diskussionsbeitrag von RAUCH (Düsseldorf) HNO (Berl.) 14, 319 (1966)
69. STUPP, H., RAUCH, S., SOUS, H., LAGLER, F., BRUN, J.-P.:
Die Ursache der spezif. Ototoxizität der basischen Streptomyces-Antibiotika, ein Permeabilitätsproblem.
Med. et Hyg. 23, 988-990 (1965)
70. TEUBNER, E.: Zur Prophylaxe der Streptomycinschäden des Ohres. Prakt. Erfahrungen mit dem 3-Frequenzaudiometer Typ MA 4.
(Ztr.-Klinik f. Lungenkrankheiten und Tbc, Bad Berka, und HNO-Klinik, Med. Akademie, Erfurt)
Z. Tuberk. 125, 44-50 (1966)
71. VOGELSANGER, G.Th.: Die toxischen Nebenwirkungen der Streptomycinverbindungen auf das Hör- und Gleichgewichtsorgan.
(Oto-Rhino-Laryngol. Klinik, Universität, Zürich)
Praxis (Bern) 47, 1212-1215 (1958)
72. VOSTEEN, K.H.: Arch. Ohr., Nas.- u. Kehlkopfheilk. 178 (1961) 1 - 104
73. WALTER, A.M., HEILMEYER, L.: Richtlinien der Dosierung Antibiotika-Fibel Georg Thieme Verlag Stuttgart 1965
74. VON WESTERNHAGEN, B., SCHÄTZLE, W.: Fermenthistochemische Untersuchungen an Meerschweinchen zum Einfluß des Ozothin auf die ototoxische Wirkung des Streptomycin.
XL. Jahresversammlung d. dt. Gesellsch. f. HNO, Kopf- u. Halschirurgie, Mainz
18.5.-22.5.1969 HNO -Zentralblatt 99, 410

75. ZANZUCCHI, G.: Sugli effetti secondari della streptomicina a carico dell'apparato vestibolare. (Über Nebenwirkungen des Streptomycins auf den Vestibularapparat)
Arch. ital. Otol. 60, 288-295 (1949)

Lebenslauf

Am 21.5.1945 bin ich, Karl Ludwig Helmut Müller, röm. kath. Bekenntnisses, als zweites Kind meiner Eltern in Memmingen geboren.

Mein Vater, Helmut Müller, ist als Flugzeugführer während seines Medizinstudiums an der Universität in Gießen am 12.11.1944 gefallen. Meine Mutter, Juliana Kreszenzia Flora, geb. Gropper, verw. Müller, ist wiederverheiratet mit dem Polizeibeamten Ignaz Flora. Aus dieser Ehe stammt meine zweite Schwester. Im September 1952 trat ich in Memmingen in die Volksschule ein und wechselte nach der 5. Klasse in das humanistische Gymnasium in Memmingen, dem späteren Bernhard-Strigel-Gymnasium, wo ich im Juni 1966 das Abitur ablegte.

Als einziger männlicher Nachkomme meines gefallenen Vaters unterliege ich gem. §24 Abs.3 Nr.3 des Wehrpflichtgesetzes nicht der Wehrüberwachung.

Im Wintersemester 1966/67 kam ich als Student der Tiermedizin an die Ludwig-Maximilians Universität in München. Im Sommersemester 1967 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Universität in München und am 28.2.1968 die Anerkennung des tiermedizinischen Semesters als Fachsemester für das Studium der Medizin. Nach dem Winterhalbjahr 1967/68 absolvierte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach dem Wintersemester 1968/69 die ärztliche Vorprüfung. Nach 6 klinischen Semestern an der Universität in München habe ich mein Medizinstudium im Juni 1972 mit dem Staatsexamen abgeschlossen. Seit 1. Juli 1972 bin ich mit der Medizinstudentin Ingeborg Müller, geb. Schmitt, verheiratet. Seit 1. August 1972 bin ich als Medizinalassistent an der II. Medizinischen Klinik der Universität München angestellt.

